Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans-Erhard Bock

Das Verhalten der Traumphasen im physiologischen und im medikamentös induzierten Schlaf (Untersuchungen an normalen Probanden unter polygraphischer Ableitung)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Klaus-Joachim Otto
aus Stuttgart

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0001

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans-Erhard Bock

Das Verhalten der Traumphasen im physiologischen und im medikamentös induzierten Schlaf (Untersuchungen an normalen Probanden unter polygraphischer Ableitung)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Klaus-Joachim Otto
aus Stuttgart

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Graumann

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. E.A. Zysno
(Professor Dr. H.E. Bock)
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Hirschmann

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG · Tübingen

INHALT

A)	Einleitung: Geschichte des EEG und der Schlafforschung	1 - 15
B)	Verhalten physiologischer Meßgrößen im natürlichen und medikamentös induzierten Schlaf	16 - 41
C)	Eigene Untersuchungen	42 - 67
D)	Diskussion	69 - 74
E)	Zusammenfassung	75 - 76
F)	Anhang: Graphische Darstellungen des Versuchsablaufs	77 - 106
G)	Literaturverzeichnis	107 - 125

A) EINLEITUNG

GESCHICHTE DES ELEKTROENCEPHALOGRAMMES

Die Entdeckung einer elektrischen Potentialdifferenz zwischen Zellinnerem und Außenfläche gelang GALVANI 1786 an der Muskelzelle.
Ein elektrisches Geschehen im Bereich des Gehirns fand zum ersten Mal DUBOIS-REYMOND am Froschgehirn Ende des 19. Jahrhunderts. Mit einem Galvanometer registrierte 1875 auch der englische Physiologe CATON elektrische Schwankungen in der Hirnrinde von Kaninchen und Affen. Er untersuchte ebenfalls die Wirkung von Sinnesreizen auf die Potentialschwankungen der Hirnrinde. Als Erster äusserte er die Überzeugung, daß die gefundenen elektrischen Schwankungen Ausdruck der Hirnaktivität seien.
Elektrische Hirnableitungen bei Tieren wurden in der Folgezeit auch von FLEISCHL VON MARXOW 1883 in Wien und von BECK in Krakau 189o durchgeführt.
19o4 brachte dann TSCHIRIEV den elektromotorischen Effekt mit der Blutfüllung der Gehirngefässe in Zusammenhang, was 1912 von KAUFMANN widerlegt wurde.
1913-25 machte PRAWDICZ-NEMINSKI den Versuch einer genaueren Differenzierung und arbeitete sieben Wellentypen des "Elektrocerebrogrammes" beim Hund aus.
Am Menschen leitete zum ersten Mal HANS BERGER, Professor für Psychiatrie in Jena, 1924 Hirnströme ab. Über einer alten Trepanationsstelle registrierte er mit einem Saitengalvanometer Nadelableitungen von der unversehrten Kopfhaut. Im "Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten" erschienen in den Jahren 1929-1938 von HANS BERGER 14 Arbeiten "Über das EEG des Menschen". Diese Publikationen enthalten schon fast alle wesentlichen EEG-Charakteristika bei gesunden und bei kranken Menschen.

Diese Befunde wurden 1934 von LORD ADRIAN in Cambridge zusammen mit MATTHEWS bestätigt. Erst danach schenkte man den wissenschaftlichen Veröffentlichungen BERGERs die nötige Beachtung.
1932/33 wiesen FISCHER, KORNMÜLLER und TÖNNIES mit Tierexperimenten Unterschiede in der elektrischen Tätigkeit der einzelnen Hirnrindenfelder nach.
Von E. A. KORNMÜLLER stammt auch die Erstbeschreibung der "Krampfstromentladungen bei Epileptikern".
TÖNNIES entwickelte in den Jahren 32-35 ausserdem ein EEG-Gerät mit Tintenschreibung zur mehrfachen, direkt sichtbaren Aufzeichnung der EEG-Kurven. Mit O. FOERSTER und ALTENBURGER zusammen beschrieb er 1934/35 die ersten Direkt-Ableitungen von der Hirnrinde des Menschen (ECoG = Elektrocorticogramm) bei Schädeloperationen.
1934 untersuchte ROHRACHER die Hirnströme im Zusammenhang mit psychologischen Fragen und entwickelte eine Theorie der Entstehung und der Bedeutung der Alpha-Wellen im EEG.
1935 fanden dann GIBBS, DAVIS und LENNOX charakteristische EEG-Befunde bei verschiedenen Arten des epileptischen Anfalles, unter anderem das 3/sec Spike-and-wave Muster bei Petit-Mal-Anfällen.
Eine elektroencephalographische Tumorlokalisation ist möglich seitWALTER in London 1936 den Delta-Fokus als Herdsymptom von Hirntumoren erkannte.
Während des 2. Weltkrieges wurde das EEG von SCHWAB 1943 zu Fliegertauglichkeitsuntersuchungen und zur Diagnostik bei Schädelverletzten eingesetzt. (Nach JUNG (62), KUGLER (72) und BRÜCKE (15)).
1953 beobachteten ASERINSKY und KLEITMAN (3) binocular auftretende, schnelle, sprunghafte Augenbewegungen im Schlaf. Diese fielen mit dem Traumerzählen der Patienten

zusammen. Sie traten gleichzeitig wie die nacherzählte Traumphase auf. 1955 veröffentlichten ASERINSKY und KLEITMAN eine weitere Arbeit über dieses Phänomen und stellten fest, daß die schnellen, horizontalen Augenbewegungen zusammen mit einem typischen niedergespannten EEG in den frontalen und occipitalen Regionen auftraten. 1957 bestätigten DEMENT und KLEITMAN (25) in ihren Untersuchungen über die zyklischen Veränderungen im Schlaf-EEG, daß die schnellen Augenbewegungen und das niedergespannte EEG den Traumphasen im Schlaf entsprächen. Diese Arbeiten aktivierten das Gebiet der Schlafforschung nachhaltig, da die Traumphasen im EEG nun eindeutig zugeordnet werden konnten.

SCHLAFFORSCHUNG

Anatomische Schlafzentren

Für die Somnolenz, die bei der Encephalitis lethargica-Epidemie von 1918 auftritt, machte v. ECONOMO (3o) entzündliche Läsionen verantwortlich, die von der Hinterwand des 3. Ventrikels bis zum Nucleus nervi oculomotorii lokalisiert waren. Liegt die Entzündung jedoch rostral im Bereich des Hypothalamus und des Corpus striatum, so tritt Schlaflosigkeit auf.
Es gibt also nach v. ECONOMO ein caudales Wachzentrum und ein rostral liegendes Schlafzentrum. 1946 bestätigte NAUTA (89) an Ratten, bei denen er die hypothalamische Region durchtrennte, diese Befunde.
Einen anhaltenden Wachzustand erzeugte BATINI (6, 7), indem er den Hirnstamm in der Mitte der Brückenregion durchtrennte (1958-59). Schon 1931 erzeugte HESS (48) bei der Katze durch Reizung der Massa intermedia des Thalamus einen Schlafzustand. Nach BATINI (6, 7) sind synchronisierende Strukturen im caudalen Hirnstamm für den Schlafzustand verantwortlich.DELL (22) sieht den mesencephalen Anteil der Formatio reticularis als Wachzentrum an und glaubt, daß dieses durch einen reticulo-kortiko-reticulären und einen mesencephalo-bulbo-mesencephalen Erregungskreis in seiner Aktivität gehemmt wird.
JOUVET (58) teilt den Schlaf in zwei Phasen: eine erste Phase mit synchronisiertem EEG und eine zweite Phase mit desynchronisiertem EEG. Letztere bezeichnet er als paradoxe Phase, da sich das Versuchstier (Katze) klinisch in tiefem Schlaf befindet, elektroencephalographisch aber

ein dem Wachzustand ähnliches Kurvenbild sich abzeichnet. Nach JOUVET (59) ist der synchronisierte Schlaf vom Neocortex abhängig, während der desynchronisierte Schlaf auf die aktive Tätigkeit eines Gebietes um den Nucleus reticularis pontis caudalis zurückzuführen ist.
W. R. HESS (49) ordnet umschriebenen Strukturen des Thalamus in Nachbarschaft der Massa intermedia eine hypnogene Funktion zu.
HERNÁNDEZ-PÉON (45) beschreibt ein Schlafsystem mit aufsteigendem spino-bulbo-pontinem und absteigendem kortiko-limbico-mesencephalo-pontinem Anteil, wobei ein Konvergenzgebiet im mittleren oder hinteren Pons angenommen wird. Von hier aus ziehen aszendierende Hemmverbindungen zu den im vorderen Anteil der Pons, im Mittelhirn und im hinteren Hypothalamus gelegenen Wachneuronen.
AKERT (1) benennt folgende Schlafzentren: den intralamellären Nucleus des Thalamus, den Nucleus caudatus, eine präoptische Region und medulläre Regionen um den Nucleus solitarius, wobei die beiden letztgenannten hemmend auf das Weck- oder Arousal-System im posterioren Hypothalamus und vorderen Drittel der Pons wirken.
ZYSNO (114) postuliert zwei Funktionssysteme im medianen Thalamus, einmal die thalamo-corticale Projektionen und dann die rostrale Fortsetzung der Formatio reticularis des Mittelhirns. Die reziproke funktionelle Beziehung dieser beiden Systeme auf diencephaler Ebene ist schließlich für den Schlaf - Wach - Rhythmus verantwortlich.

Traumphase und schnelle Augenbewegungen (REM = rapid-eye-movements)

DEMENT (23) stellte 1958 fest, daß im Schlaf-EEG der anfänglich langsamen corticalen Aktivität nachher Phasen mit hochfrequenten flachen Wellen folgen, die dem EEG-

Muster im Wachzustand gleichen. Wie oben erwähnt, nennt JOUVET (58) diese Phasen "paradoxen Schlaf" mit desynchronisiertem EEG.
Ebenfalls zwei verschiedene Phasen, nämlich Leicht- und Tiefschlaf, unterscheidet MAGOUN (77) bei der Katze.
DEMENT und KLEITMAN (25) nehmen eine Korrelation zwischen den hochfrequenten Niederspannungswellen im EEG, phasenweise auftretenden raschen Augenbewegungen und dem Träumen an. Diese schnellen Augenbewegungen (REM = rapid-eye-movements) wurden schon 1953 von ASERINSKY und KLEITMAN (3) in Zusammenhang mit dem Traum und dem Traumgeschehen beobachtet. DEMENT wies ein ähnliches oculo-encephales Verhaltensmuster bei der Katze nach. Nachfolgend werden die Begriffe "Traumphase", "paradoxer Schlaf", "desynchronisierter Schlaf", "Traumstadium" und "REM-Periode" synonym gebraucht.
Die raschen Augenbewegungen sollen in einem colliculo-mesencephalen Zentrum entstehen, das unter dem Einfluß frontal hemmender und occipital fördernder Cortexbereiche steht (MOURET (85, 86)).
Während der REM-Perioden tritt eine zunehmende Entladungsfrequenz von Neuronen im Nucleus terminalis medialis nervi vestibuli und den angrenzenden Strukturen der Formatio reticularis auf (BIZZI (13)). Durch Eserin lassen sich die raschen Augenbewegungen (REM) intensivieren, wohingegen sie durch Atropin abgeschwächt werden (JEANNEROD (55)).
Nach DEMENT (25) sollen Richtung und Tempo der schnellen Augenbewegungen dem Traumgeschehen, das heißt, den darin enthaltenen Bewegungsabläufen, entsprechen. HERNÁNDEZ-PÉON (45) glaubt jedoch an keinen unmittelbaren Zusammenhang zwischen den schnellen Augenbewegungen (REM) und den Bewegungsabläufen im Traum.

Bildsehen im Traum

Die Wahrnehmung von Bildern im Traum wird auf verschiedene Ursachen zurückgeführt. Eine Aktivität des Nucleus reticularis pontis caudalis macht JOUVET (59) dafür verantwortlich, während MORUZZI (84) postsynaptische Entladungen geniculo-kortikaler Neurone und HERNÁNDEZ-PÉON (45) eine Reizung des temporalen Cortex-Bereiches und Hippocampus für das auslösende Agens halten.

Häufigkeit, Länge und zeitliches Auftreten der Traumphasen

Über Häufigkeit, Länge und zeitliches Auftreten der Traumphasen innerhalb des Gesamtschlafes liegen zahlreiche Untersuchungen vor. BENTLEY (9) war 1915 der Ansicht, daß Träume nach der 2. Schlafstunde auftreten. 193o ließ BERRIES (11) Träume nacherzählen und stellte ein Maximum um die 3. Schlafstunde fest. RAPPORT (95) äußert 1948 die Auffassung, daß Träume im Stadium des Tiefschlafes auftreten, wogegen RENNEKER (1o1) 1952 behauptet, die ideale Zeit zum Träumen sei am Morgen oder vor dem Aufwachen, weil hierbei der Schlaf am flachsten und der Schlafende näher dem Bewußtsein ist. Mit Hilfe der REM-Phase im EEG ist es möglich die Traumphasen durch gleichzeitige Registrierung des Elektroencephalogrammes (EEG), des Elektrooculogrammes (EOG) und des Elektromyogrammes (EMG) zu erkennen.
DEMENT kommt 196o damit zu folgenden Ergebnissen:
ein typischer Nachtschlaf enthält 4-5 Traumphasen, die ungefähr 2o% des Gesamtschlafes ausmachen. Die Dauer der einzelnen Traumphase beträgt im Durchschnitt etwa 2o Minuten.

ASERINSKY und KLEITMAN (3) führen an, daß die erste Traumphase nach ungefähr 3 Stunden aufträte, 6-53 Minuten dauere, aber immer wieder unterbrochen werde.
Eine zweite Traumphase tritt nach weiteren 2 Stunden auf und entsprechend der Schlafdauer eine dritte und selten noch eine vierte Phase. WILLIAMS und Mitarbeiter (11o) jedoch meinen, daß die Zeitdauer der einzelnen Schlafphase individuell zwar verschieden, aber dennoch charakteristisch für den Schläfer sei. Die Traumstadien sind nach ihren Untersuchungen bis zu 39 Minuten lang und am häufigsten und längsten im letzten Drittel der Nacht.

Onto- und phylogenetische Unterschiede im Schlafgeschehen

Nach JOVANOVIC (56) beträgt beim Erwachsenen die Traumzeit 17,5-23,8 % des Gesamtschlafes. Je jünger der Mensch ist, um so länger sind die Traumphasen und betragen bei Frühgeborenen bis zu 5o % des Gesamtschlafes. Wie HOWARD et al. (53) glauben, weist der Mensch nach der Geburt 8 Stunden Traumphasen pro Tag auf, während der Anteil der Traumphasen am Gesamtschlaf im hohen Alter weniger als 1 Stunde beträgt. Die übrige, nicht dem Traumgeschehen zugeordnete Zeit, fällt im Laufe des Lebens von 8 auf 5 Stunden täglich ab.
Beim Erwachsenen kommt es gegenüber dem Kind zu einer Verkürzung der Tiefschlafperioden. Im Senium dagegen beobachtet man häufiger intermittierende Wachperioden, außerdem werden die E-Stadien seltener. Dafür zeigen sich tagsüber häufiger Einschlafphasen, aber es kommt im Senium zu keiner Minderung der REM-Phasen (ZYSNO (114)).
Auch bei Säugetieren tritt im Schlafzustand wie beim Menschen eine EEG-Verlangsamung auf. Bei freilebenden Mammalien beobachtet man allgemein nur leichte Schlafstadien. Das E-Stadium wird nur unter pathologischen Bedingungen erreicht (JUNG (63)).

Traumstadien wurden bei Vögeln, bei Beuteltieren, bei der Maus, bei der Katze und bei Schimpansen beobachtet.
Die meisten Träume aller Spezies weisen die Beuteltiere auf, die etwa die doppelte Traumzeit des Menschen benötigen. Ratten träumen weniger als der Mensch, am wenigsten das Schaf (SNYDER (1o2)).
Daß der paradoxe Schlaf, also das Träumen, physiologisch notwendig ist für den Menschen, betont unter anderen auch KUHLO (7o), der bei einem Anteil des paradoxen Schlafes am Gesamtschlaf von 2o % nach gezieltem Schlafentzug einen Anstieg der Traumzeit auf über 6o % des Gesamtschlafes beobachtete.

Neuronale Aktivität

Hubel (54) beschreibt eine bestimmte neuronale Aktivität im Schlaf: die unregelmässige Abfolge von einzelnen "Spikes" der kortikalen Nervenzellen (Sehrinde) wird nach dem Einschlafen in Gruppenentladungen mit mehr oder weniger hochfrequenten "Bursts" verwandelt. Diese sind zwar durch längere Pausen getrennt, wobei aber keine wesentliche Frequenzminderung gegenüber dem Wachzustand eintritt. Durch Weckreize kann die Entladungsfrequenz, besonders der Zellen der Sehrinde, gesteigert werden. Eine ähnliche periodische Neuronenaktivität mit vermehrten Doppelentladungen zeigt sich im motorischen Cortex. Bei der Katze wurden periodische Gruppenentladungen auch im Thalamus und anderen subkortikalen Regionen registriert (JUNG (63)).

Gleichspannungsänderung

Auch die Gleichspannung (DC-Potential) des Cortex ändert sich im Schlaf. Vor oder mit dem Einschlafen kommt es zu einer oberflächenpositiven Verschiebung der epikortikalen Gleichspannung, wohingegen nach Weckreizen eine oberflächennegative Gleichspannungsverschiebung auftritt (JUNG (63)).

Biochemische Regulationsvorgänge im Schlaf

Neue Aspekte entwickeln MONNIER und FALLERT (82) über die biochemischen Regulationsmechanismen der Wachfunktion.
In der Formatio reticularis des Hirnstammes, im posteroventralen Hypothalamus und im Hippocampus existieren adrenerge Mechanismen. Demgegenüber finden sich im Rhombenencephalon, Mesodiencephalon und Rhinencephalon serotoninerge und im Mesodiencephalon und Cortex cholinerge Mechanismen.
Der gewöhnliche Schlaf wird serotoninergisch, möglicherweise auch cholinergisch reguliert.
Die phasische Komponente des paradoxen Schlafes (rapid-eye-movements und rasche Spitzenpotentiale im EEG) wird durch Herabsetzung der Serotoninkonzentration beeinflußt.
Der tonische Anteil des paradoxen Schlafes (Tonusabnahme der Nackenmuskulatur bei der Katze) wird auf adrenerge Mechanismen im Locus coeruleus zurückgeführt.
Sowohl phasische wie tonische Komponenten werden außerdem durch cholinergische Einflüsse und durch Gamma-Butyrolacton gefördert (MONNIER und FALLERT (83)).
Nach BESSMAN und FISHBEIN (12) sollen 3 g Gamma-Butyrolacton (GABA), ein Stoff, der im Zentralnervensystem der Vertebraten nachgewiesen wurde, einen Schlaf von 2-3 Stunden erzeugen.

Auch die Applikation von Acetylcholin entlang einer anatomisch definierbaren Hirnstruktur ruft verhaltensändernde und elektroencephalographische Erscheinungen des Schlafes hervor (HERNANDEZ-PEON (46)).
MONNIER und HÖSLI (81) konnten mit einem Dialysat von venösem Hirnblut eines Kaninchens, bei dem durch elektrische Reizung des Thalamus und der Formatio reticularis Schlaf induziert wurde, bei einem zweiten frei beweglichen Tier, dem das Dialysat in die Ohrmuschel injiziert wurde, nach lo-15 Minuten einen Schlafzustand beobachten, der sich vom natürlichen und spontanen Schlaf nicht unterschied. Zu demselben Ergebnis kamen sie auch bei einer Versuchsanordnung mit gekreuztem Kreislauf zwischen zwei Versuchstieren.
JOUVET (61) unterscheidet bei der Katze zwischen Leicht- und Tiefschlaf. Als anatomisches Substrat für den Leichtschlaf nimmt er das sogenannte Raphe-System an, welches Serotonin produziert. Die Pons dagegen, als anatomisches Substrat für den Tiefschlaf (=paradoxer Schlaf) der Katze, produziert Noradrenalin.
Eine interessante Stoffwechsel-veränderung beobachteten HAMBERGER und Mitarbeiter (43) beim Barbituratschlaf von Kaninchen. Die Succinoxydase-Aktivität in isolierten Neuronen und der Glia des caudalen Anteiles der Formatio reticularis war unter Barbituraten niedriger als im physiologischen Schlaf.
Endokrine Faktoren spielen eine entscheidende Rolle im Schlafgeschehen, wie auch die Versuche von MARY und Mitarbeiter (79) zeigen, die mit 5 Hydroxy-Tryptophan-Infusionen einen Anstieg der Traumzeitdauer hervorriefen.

Einschlaferleben

Vor dem eigentlichen Schlaf kommt es zur Verlangsamung des Grundrhythmus. Im Einschlafstadium (= Stadium B nach LOOMIS) besteht eine enge Korrelation zwischen EEG-Veränderung und subjectiv erfahrbarer Bewußtseinstrübung. Es treten langsame, konjugierte horizontale Augenbewegungen auf (o,2-o,6/sec und 2o-6o Grad Blickwinkel). Außerdem kommt es zu hypnagogen Halluzinationen mit flüchtigen, optischen und akustischen Sinnesphänomenen. Hypnagoge Halluzinationen unterscheiden sich durch affektive Indifferenz, mangelnde Ordnung und fragmentarische Sinneselemente von Träumen. Sie haben ausgesprochenen Bildcharakter.
Auch Schwindelerlebnisse und Störungen des Leibbewußtseins treten beim Einschlafen auf (KUHLO und LEHMANN (71)).

Schlafstörungen und pathologische Schlafzustände

Schlafstörungen sind symptomatisch bei Hyperthyreosen, manisch-depressiven Psychosen, Schizophrenie oder nach Koffeinintoxikation, Mißbrauch von Weckaminen und chronischem Abusus von Analgetica, Alkaloiden und Hypnotica. Ebenso können sie bei Hirnarteriosklerose, Encephalitis lethargica und Parkinson-Syndrom beobachtet werden (WOLF (113)).
Bei der encephalitischen Schlafstörung kommt es zur Schlafsucht oder Schlaflosigkeit beziehungsweise Umkehr des Schlaf-Wach-Rhythmus. Dabei treten im EEG periodisch langsame Wellen auf, wobei manchmal ein fokaler Befund nachzuweisen ist. Auch Augenmuskel- und Blickrichtungsstörungen kommen vor.

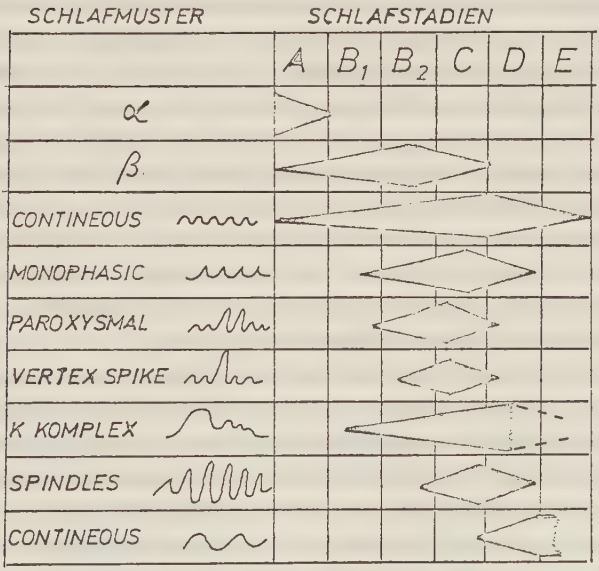
Oft kommt es bei der Schlafstörung neurasthenischer Genese zur Amplitudenabflachung im EEG und zur Störung des zyklischen Phasenablaufes des Schlafes.
Es zeigt sich danach öfters eine morgendliche Gereiztheit oder Verstimmung (ZYSNO (114)).
Zu den pathologischen Schlafzuständen gehört auch die Narkolepsie. Es handelt sich dabei um Anfälle von Schlafzwang, die plötzlich und unwiderstehlich am Tage auftreten. Im EEG erscheint eine rasche kortikale Aktivität. Außerdem treten rasche Augenbewegungen (REM) auf.
Die Narkolepsie ist eine pathologische Bereitschaft, rasch in paradoxen Schlaf zu fallen, wobei es zu einem plötzlichen Tonusverlust der Muskulatur kommen kann. Demgegenüber sind bei Somnambulen Muskeltonus und Motorik erhalten. Hier handelt es sich um einen psychischen Schlafzustand. Die Patienten träumen im Gegensatz zum Narkoleptiker in ihrer Periode nicht und zeigen außerdem eine Amnesie für ihre körperlichen Erlebnisse.
Im EEG überwiegen langsame Wellenfrequenzen.
Das sogenannte Pickwick-Syndrom wird benannt nach dem Verhalten von Fatty Joe, wie DICKENS es in den Pickwickian papers beschrieb. Es ist eine Koordinationsstörung von Schlaf und Atmung. Diese spontanen Schlafanfälle gehen mit Abflachung, langsamen Wellen, sowie Spindeln im EEG, gleichzeitiger Apnoe mit Zyanose und Muskelerschlaffung einher. Der Nachtschlaf wird durch eine apnoeische Pause von 2o-4o sec - von obengenannten Veränderungen begleitet - unterbrochen. Man beobachtet zu diesem Zeitpunkt außerdem auch eine Bradykardie.
Pickwick-Patienten zeigen in ihrem Nachtschlaf weniger D-, E- und REM-Stadien, Stadium C herrscht vor. Treten kurze REM-Stadien auf, so wird während dieser Zeit die Atmung regelmässiger (JUNG und KUHLO (65)).

Beim Kleine-Lewin-Syndrom beobachtet man über mehrere Tage bei jungen Frauen einen periodischen Schlafzustand. Diese Frauen fallen außerdem durch Verstimmungszustände und eine ausgeprägte Polyphagie auf.
Zu den pathologischen Schlafzuständen gehört sowohl der Pavor nocturnus wie auch das Schlafwandeln. Im Gegensatz zu Kataplexie - dem affektiven Tonusverlust - kommt es hier motorisch zum Erwachen, psychisch zum Schlaf.
Interessant ist auch der anfallsfördernde Einfluß des Erwachens und des Schlafentzuges auf die Epilepsie.
Abschließend sei darauf hingewiesen, daß auch der Barbituratschlaf nicht als physiologisch anzusehen ist. Eher handelt es sich dabei um eine Mikronarkose mit Verlust von Tiefschlaf- und REM-Phasen (ZYSNO (114))., was durch die vorliegenden Versuche ebenfalls bestätigt werden konnte.

B) DAS VERHALTEN PHYSIOLOGISCHER MESSGRÖSSEN IM NATÜRLICHEN UND MEDIKAMENTÖS INDUZIERTEN SCHLAF

Elektroencephalogramm

TYPISCHE SCHLAFMUSTER IM EEG BEI ZUNEHMENDER SCHLAFTIEFE (nach LOOMIS)



Nach den vorherrschenden Wellenformen im EEG unterscheidet LOOMIS (76) fünf verschiedene Schlafstadien.
Als Stadium A ("Alpha") bezeichnet er den entspannten Wachzustand bei geschlossenen Augen und langsamen Augenbewegungen. In Perioden von verschiedener Dauer dominiert dabei ein Alpha-Rhythmus von 9-11/sec im EEG.
Es folgt das Stadium B ("Low Voltage"). Anstelle des Alpha-Rhythmus imponiert jetzt ein niedergespanntes EEG mit einer Theta-Aktivität von 4-7/sec.
Im Stadium C ("Spindles") erscheinen im Abstand von wenigen Sekunden Spindeln mit einer Frequenz von 13-15/sec und einer Amplitude von 2o-4o Mikrovolt. Diese Spindeln werden oft von niedrigen, unregelmässigen Beta-Wellen eingeleitet. Dazu kommen vorwiegend im Stadium C sogenannte K-Komplexe und Vertex-Zacken.
Die K-Komplexe bestehen aus einer schnellen (14/sec) und einer langsamen Komponente (3/sec) mit zunächst zunehmender und dann wieder abnehmender Amplitude. Die größte Amplitude erscheint dabei frontal. Die K-Komplexe treten sowohl ohne erkennbare äußere Ursache, als auch als Antwort auf externe Stimuli, wie zum Beispiel akustische (VETTER et al. (1o7)), und propriorezeptive Reize auf (DAVIS et al. (21), LOOMIS et al. (75)).
Die Möglichkeit einer motorischen Antwort auf externe Stimuli ist mit einer Alpha-Aktivität im EEG gekoppelt, als Korrelat des afferenten Impulses. Die K-Komplexe auf äußere Stimuli dauern noch an, wenn die motorische Antwort schon abgelaufen ist. Die K-Komplexe sind Ausdruck für das Ankommen afferenter, neuronaler Impulse im Gehirn und haben nichts mit der Ausführung erlernter Instruktionen zu tun (FISHGOLD und SCHWARTZ (33)).
Nach VETTER und BÖKER (1o7) erhält man eine signifikant größere Anzahl von Antworten auf einen "standard sound",

wenn dieser während eines spontanen K-Komplexes und nicht im Intervall zwischen den K-Komplexen gegeben wird.
Die Vertex-Zacken sind paroxysmale, hochgespannte Theta-Wellen, die symmetrisch über der Vertexregion als Antwort auf akustische und andere externe Stimuli erscheinen.
Das Auftreten von Vertex-Zacken entspricht dem Beginn des Stadiums B 2 nach LOOMIS.
Vertex-Zacken und K-Komplexe sind dasselbe Phänomen, das je nach Schlaftiefe variiert: im Leichtschlaf als Vertex-Zacken, in späteren Stadien mit langsamen Komponenten kombiniert als K-Komplex (GASTAUT (4o)).
Im vierten Schlafstadium, dem Stadium D ("Spindles plus random"), sind ebenfalls die oben beschriebenen Spindeln nachweisbar, jetzt aber zusammen mit zunächst vereinzelten Delta-Komplexen (o,5-3/sec). Später dominiert eine kontinuierliche Delta-Aktivität mit Amplituden bis zu 3oo Mikrovolt.
Das letzte Stadium E ("Random") zeigt keine Spindeln mehr. Es lassen sich nur noch generalisierte, bilaterale, langsame Delta-Wellen mit einer Frequenz von o,5-3/sec ableiten.
Bei seiner Einteilung sieht DEMENT nur vier Schlafstadien vor, weil Stadium A und Stadium B (nach LOOMIS) als Stadium 1 zusammengefaßt werden. Stadium 2 entspricht dann Stadium C, Stadium 3 Stadium D und Stadium 4 Stadium E.
Eine weitergehende Aufteilung des elektroencephalographischen Schlafschemas schlägt JOVANOVIC (56) vor. Er unterteilt jedes der fünf klassischen Schlafstadien nach LOOMIS in drei Untergruppen.

Aa = Entspannung
Ab = Ermüdung
Ac = Schläfrigkeit
Ba = Einschlafbeginn

Bb = Einschlafprozess = Adaptation = Akklimatisation
Bc = Einschlafmoment
Ca = leichtester Schlaf
Cb = Traumschlaf
Cc = leichter Schlaf
Da = leichter mittlerer Schlaf
Db = mittlerer Schlaf im engeren Sinne
Dc = tiefer mittlerer Schlaf
Ea = Tiefschlafbeginn
Eb = tiefer Schlaf
Ec = tiefster Schlaf

Neben dieser Einteilung in vertikaler Richtung nennt JOVANOVIC eine weitere in vertikal-horizontaler Richtung. Dabei unterscheidet er zwischen Vertiefungsphase (VPh) des Schlafes bei Phasenwechsel von leichtem zu tiefem Schlaf und Aufwachphase (APh) beim Erwachen aus tiefem Schlaf. Als drittes schließlich nimmt er eine Unterteilung des Schlafablaufes in horizontaler Richtung vor, wobei er von einzelnen Schlafperioden spricht.

Ein repräsentativer Nachtschlaf zeigt eine regelmässige Folge von 4 oder 5 Zyklen von EEG-Veränderungen (KLEITMAN (68)). Die Länge der Zyklen beträgt durchschnittlich 7o-9o Minuten. Dabei werden meist nur im ersten Zyklus alle Stadien, vom Stadium A bis zum tiefsten, dem Stadium E durchlaufen. In den folgenden Zyklen wird nur noch Stadium C und selten auch D erreicht.

Stadium B, das im Anfang der Nacht nur für einige Minuten oder gar nicht erscheint, dauert in den späteren Zyklen länger. Gegen Morgen kommt es zu einer Verlängerung und Häufung von B-Stadien mit schnellen Augenbewegungen (REM = rapid-eye-movements), was den sogenannten Traumphasen entspricht.

Ein typisches Traum-EEG zeigt eine diskontinuierliche

Alpha-Aktivität, gemischt mit niedergespannten langsamen Wellen. Dieses EEG ist Ausdruck einer Art Halbschlaf, bei dem die psychische Aktivität weniger gemindert ist, als in den anderen Schlafstadien, da der Schläfer leichter erweckbar ist. Gleichzeitig ist aber der körperliche Schlaf tiefer als in den anderen Schlafstadien, was sich in der starken Herabsetzung der elektromyographisch erfassten Muskelpotentiale als Zeichen der tonisch-motorischen Inaktivität manifestiert. Dieses gegenteilige Verhalten von Bewußtseinslage und Muskeltonus hat zu der Bezeichnung "paradoxer Schlaf" für die Traumphase geführt (JUNG (63)).

Rapid-eye-movements (REM-Phase)

In der Einschlafphase auftretende langsame horizontale Augenbewegungen sind schon seit 1877 bekannt (RACHLMANN und WITKOWSKI (94)). Auch KLEITMAN (68) beschreibt langsame, pendelnde und rollende Augenbewegungen in der Einschlafphase. Er hält das Fortdauern der Muskelaktivität über das Ende der Vision hinaus für die Ursache.
Auch bei jeder Körperbewegung im Schlaf beobachteten ASERINSKY und KLEITMAN (4) langsame Augenbewegungen, deren Frequenz nach jeder Körperbewegung allmählich abnimmt. Dieses Phänomen bringen sie in Zusammenhang mit einem Wechsel des Tonus der Skeletmuskulatur.
Neben diesen langsamen Augenbewegungen treten im Schlaf auch schnelle, ruckartige Bewegungen der Bulbi auf, die sogenannten rapid-eye-movements (REM). Sie erscheinen binocular synchron, zusammen mit einem typischen, niedergespannten, desynchronisierten EEG frontal und occipital. Nach ASERINSKY und KLEITMAN (4) sollen sie Ausdruck für das Verfolgen von Bildern im Traum sein. Im EEG sind sie mit Stadium B kombiniert.

Während der Ableitung eines Schlaf-EEG kann also das simultane Erscheinen von Stadium B und schnellen Augenbewegungen zusammen mit anderen charakteristischen Veränderungen, die noch beschrieben werden, eine Traumphase anzeigen.

JOUVET (58) bezeichnet die Traumphase wegen der schnellen kortikalen Aktivität mit niederer Spannung als "desynchronisierten Schlaf". Andererseits spricht er auch von paradoxem Schlaf (6o), weil in paradoxer Weise trotz der schnellen kortikalen Aktivität im EEG beim schlafenden Menschen eine beträchtliche Abschwächung der Reizbeantwortung besteht (WILLIAMS (111), WEITZ und KREMEN (1o9)).

Während der REM-Phase ist auch die Reizschwelle für direkte Reizung des motorischen Cortex herabgesetzt (HODES (51)).

Die Pyramidenbahn erreicht am Übergang vom synchronisierten zum desynchronisierten Schlaf eine Aktivität, die manchmal über der des Wachzustandes liegt (ARDUINI (2), MARCHIAFAVA (78)).

Synchron mit den REM-Phasen treten monophasische Wellen im kortikalen Sehzentrum und im Corpus geniculatum laterale auf, nicht jedoch im Tractus opticus (MICHEL (8o)).

Beim Versuch an der Katze verschwinden in der Traumphase die elektromyographisch erfaßten Muskelpotentiale der Nackenmuskulatur. Die tonische Muskelaktivität wird gehemmt (CANDIA et al. (18), GASSEL et al. (37), JOUVET (58)).

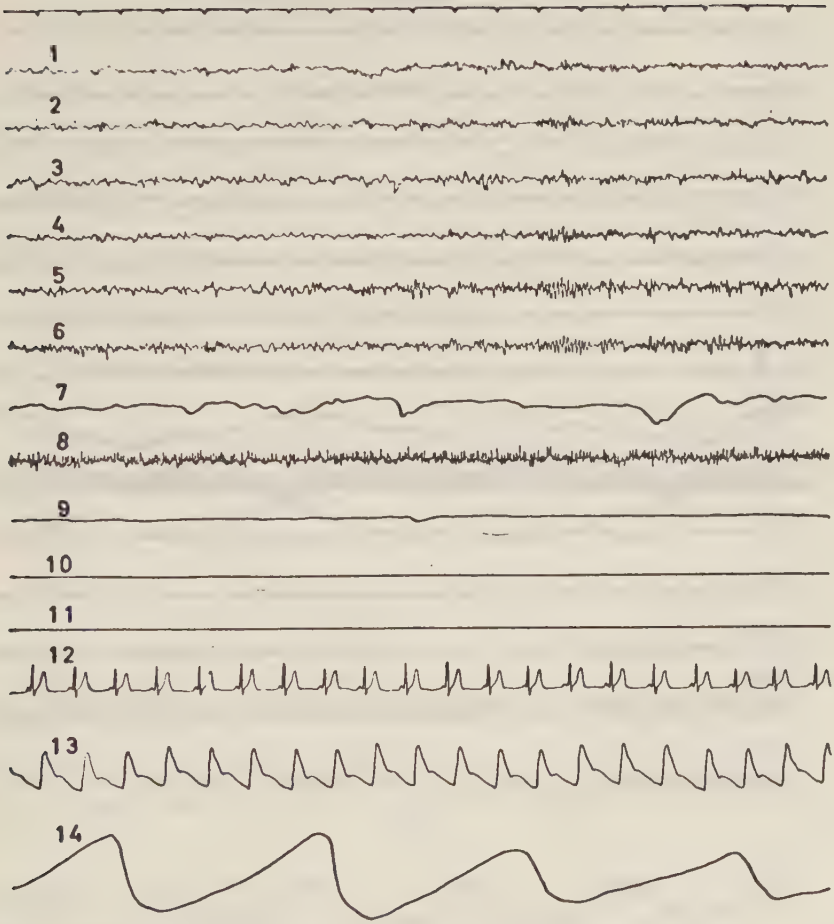
Auch BAUST (8) weist auf die Muskelatonie in der Traumphase hin, wobei der parasympathische Tonus vorherrscht und die propriorezeptiven Reflexe gehemmt sind.

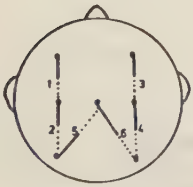
Die Traumphasen werden meist durch eine große Körperbewegung beendet (DEMENT und KLEITMAN (25)). Während der Träume sind große Körperbewegungen seltener (ASERINSKY und KLEITMAN (3)). Doch wird eine phasische Muskelaktivität in Form von Gesichtsmuskelzuckungen und gelegentlichen Lauten beobachtet (ASERINSKY und KLEITMAN (4), LIENERT und OTHMER (74)). Auch bei der Katze wurden kurze, schnelle Zuckungen einzelner Muskeln besonders im Kopfbereich, sogenannte Twitches, bei gleichzeitiger Hemmung der tonischen Muskelaktivität im Traum beschrieben (GASSEL et al. (37)). Mono- und polysynaptische Reflexe sind im Traum tonisch gehemmt. Während der REM-Phase werden sie zusätzlich noch phasisch unterdrückt. Beim Auftreten obengenannter Twitches sind die gleichzeitig in den homonymen Muskeln erzeugten monosynaptischen Reflexe nur mässig inhibiert, aber nicht völlig verschwunden (GASSEL et al. (39)).
Die Schweißsekretion nimmt im Traum, der ein Stadium erhöhter vegetativer Aktivität darstellt, zu (KLEITMAN (68)). Sehr starken Schwankungen ist im Traum auch der Blutdruck unterworfen, wobei die Amplitude systolisch bis zu 3o mm Hg über den Ausgangswert ansteigt (SNYDER et al. (1o3)). Bei der Katze hingegen kommt es in der REM-Phase zu einem Blutdruckabfall. Nur gelegentlich werden Anstieg oder Unregelmässigkeiten zu Beginn des Träumens beobachtet (GASSEL et al. (38), KANZOW (66)).
Es zeigen sich größere Pulsfrequenzschwankungen als in anderen Schlafstadien (SNYDER et al. (1o3)), da sich die Pulsfrequenz um 1o % (ASERINSKY und KLEITMAN (3)) erhöhen kann. Während des Traumes können auch gehäuft Anginapectoris-Anfälle mit ST-Senkung (NOWLIN et al. (9o)) auftreten.

Die Atemfrequenz steigt allgemein im Traum um durchschnittlich lo % (ASERINSKY und KLEITMAN (3)), bei gleichzeitiger Erhöhung der CO_2-Schwelle für die Ansprechbarkeit des Atemzentrums (BÜLOW (16)).
Im paradoxen Schlaf steigt auch der intracranielle Blutdruck an, wobei es zur Reduktion der Cortexdurchblutung und des verfügbaren O_2 kommt (COOPER und HULME (2o)).

(Die folgenden Abbildungen sind Beispiele der oben bereits beschriebenen Schlafstadien in der Einteilung nach LOOMIS. Hinzu kommt das Beispiel eines "abortiven Traumstadiums" ohne die charakteristischen, schnellen Augenbewegungen, wie sie sonst für ein Traumstadium gefordert werden. Solche "abortiven Traumstadien" beobachteten wir im medikamentös induzierten Schlaf unter Pentobarbital.)

STADIUM A

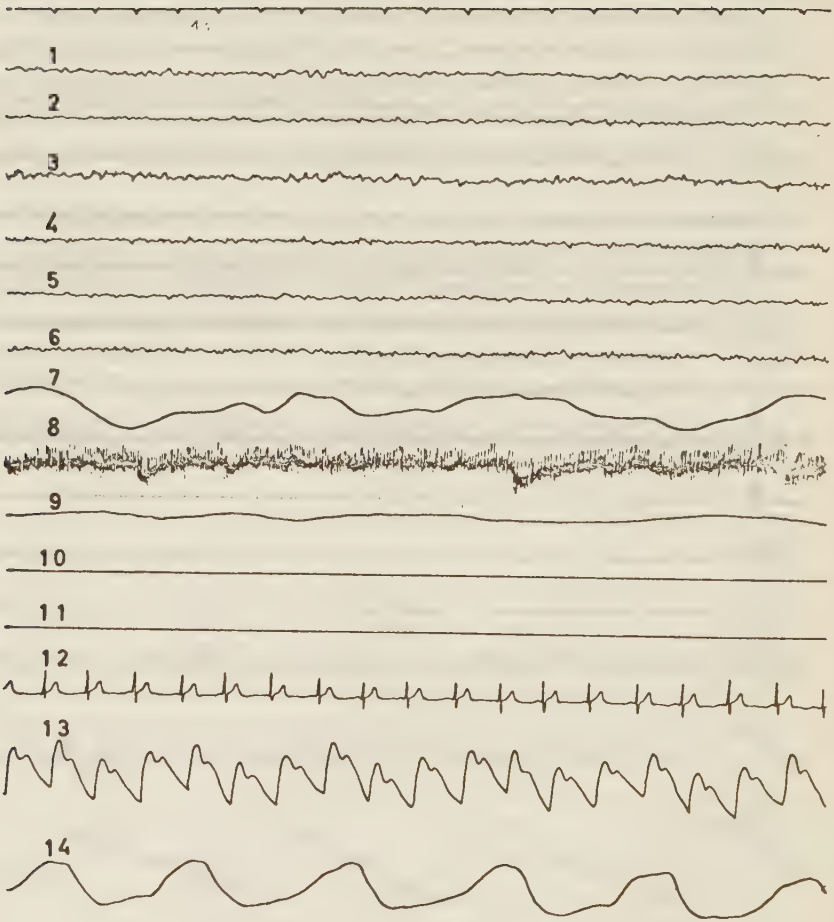


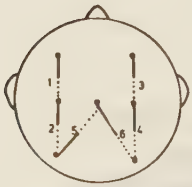


7 EOG = Elektrooculogramm
8 EMG = Elektromyogramm
9 GHR = Galvanischer Hautreflex
10, 11 RR = Blutdruck
12 EKG = Standard I
13 Puls
14 Atmung

Kn. L., 27 J. ♂
7./8. 12.65
normaler Proband

STADIUM B

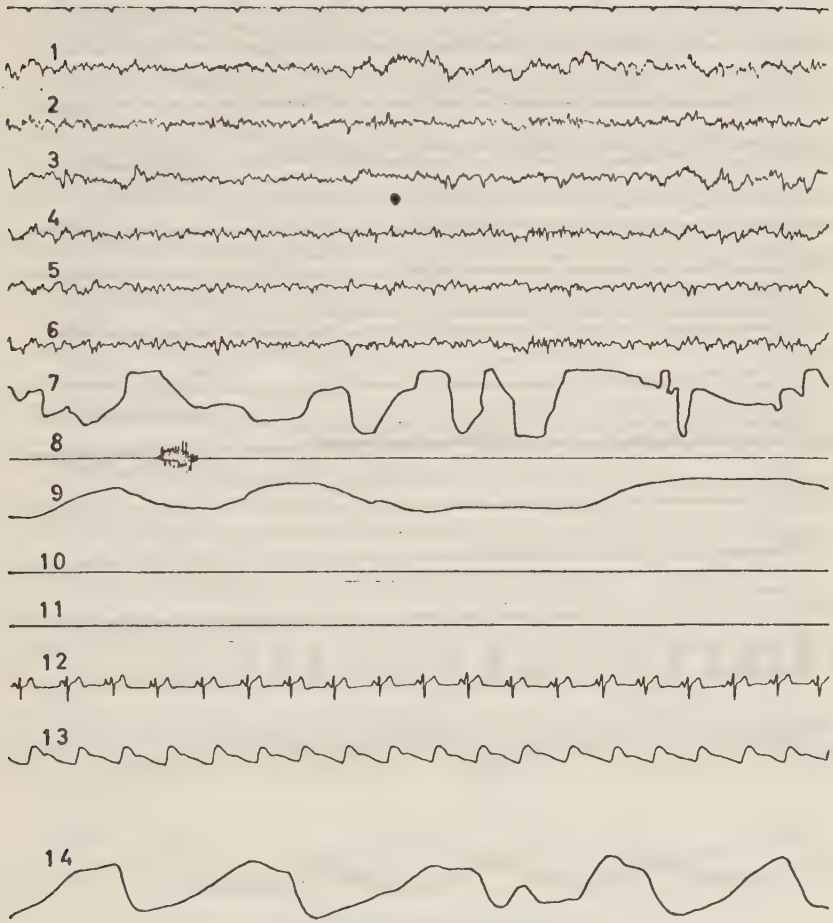


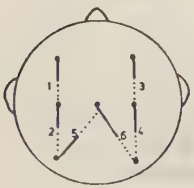


7 EOG = Elektrooculogramm
8 EMG = Elektromyogramm
9 GHR = Galvanischer Hautreflex
10, 11 RR = Blutdruck
12 EKG = Standard I
13 Puls
14 Atmung

Kn. L., 27 J. ♂
7./8. 12.65
normaler Proband

TRAUMSTADIUM

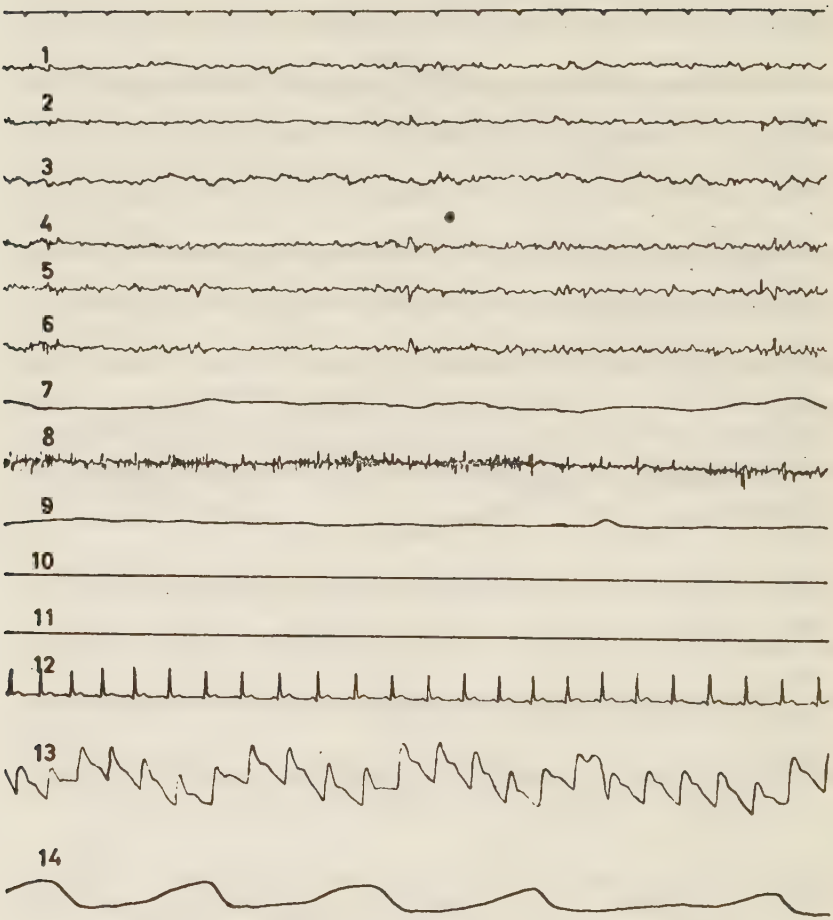


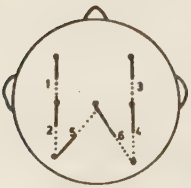


7 EOG = Elektrooculogramm
8 EMG = Elektromyogramm
9 GHR = Galvanischer Hautreflex
10, 11 } RR = Blutdruck
12 EKG = Standard I
13 Puls
14 Atmung

Ruo. A., 24 J. ♂
24./25. 5. 66
normaler Proband

ABORTIVES TRAUMSTADIUM

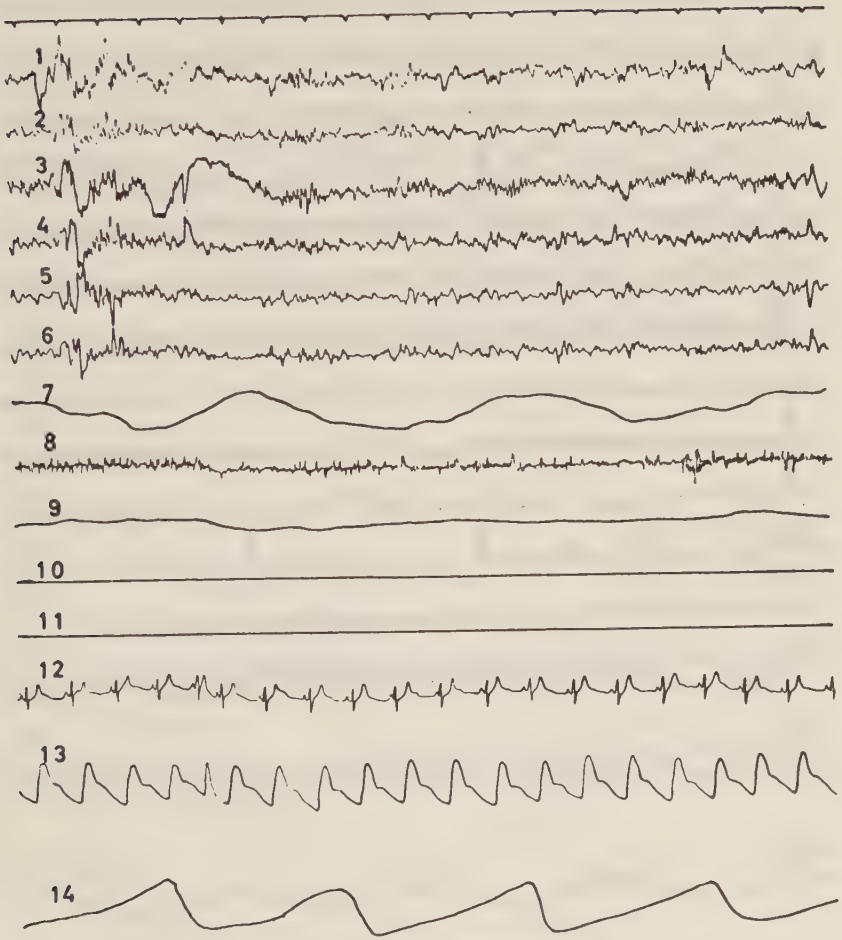


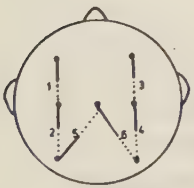


7 EOG = Elektrooculogramm
8 EMG = Elektromyogramm
9 GHR = Galvanischer Hautreflex
10, 11 } RR = Blutdruck
12 EKG = Standard I
13 Puls
14 Atmung

Mil. J., 23 J. ♂
25./26. 11. 65
Pentobarbital

STADIUM C

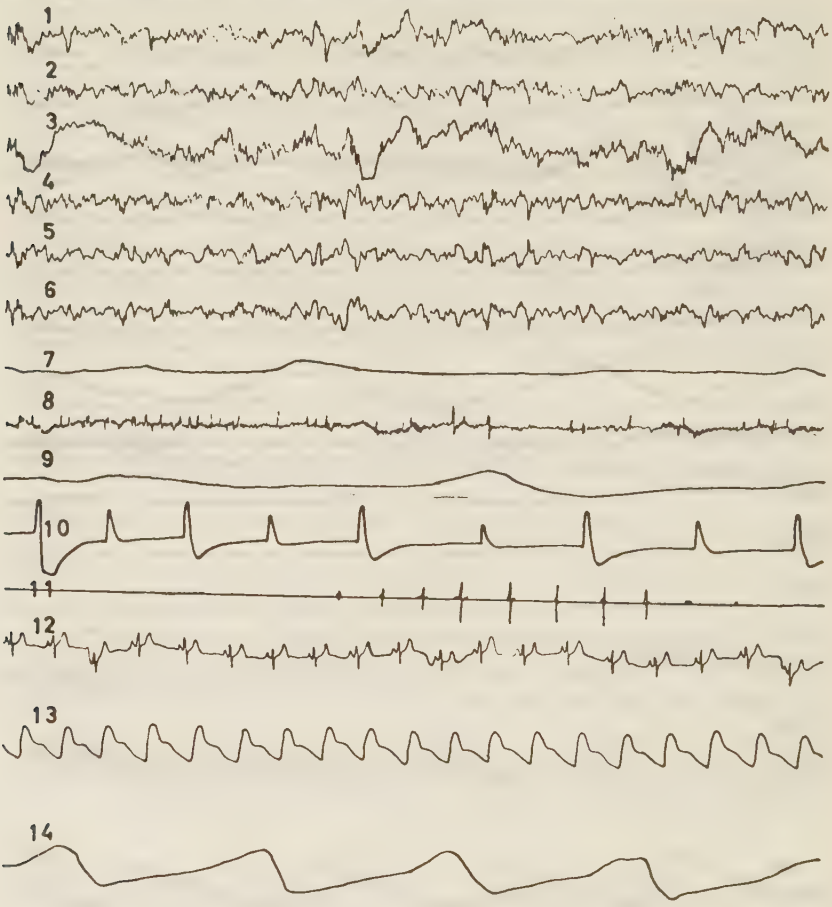




7 EOG = Elektrooculogramm
8 EMG = Elektromyogramm
9 GHR = Galvanischer Hautreflex
10 } RR = Blutdruck
11 }
12 EKG = Standard I
13 Puls
14 Atmung

Ruo. A., 24 J. ♂
24./25. 5. 66
normaler Proband

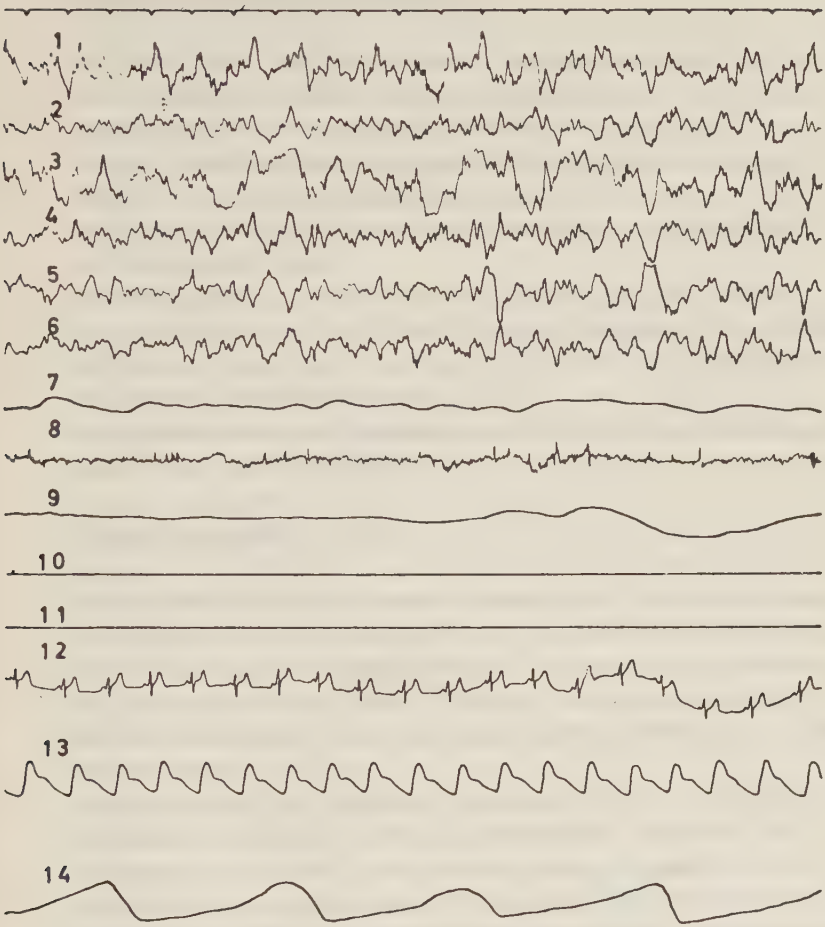
STADIUM D

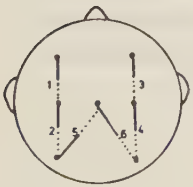


7 EOG = Elektrooculogramm
8 EMG = Elektromyogramm
9 GHR = Galvanischer Hautreflex
10, 11 RR = Blutdruck
12 EKG = Standard I
13 Puls
14 Atmung

Ruo. A., 24 J. ♂
24./25. 5. 66
normaler Proband

STADIUM E





7 EOG = Elektrooculogramm
8 EMG = Elektromyogramm
9 GHR = Galvanischer Hautreflex
10, 11 } RR = Blutdruck
12 EKG = Standard I
13 Puls
14 Atmung

Ruo. A., 24 J. ♂
24./25. 5. 66
normaler Proband

Grosse Körperbewegungen (GKB)

Nach KLEITMAN (68) macht der Schlafende zwischen 2o bis 6o Bewegungen während der Nachtruhe. Mehr als die Hälfte davon sind "kleine Bewegungen". Eine Vermehrung der Motorik tritt in der zweiten Hälfte der Nacht auf, mit etwa lo bis 12 Bewegungen pro Stunde.
Bei 4 bis 8 dieser Bewegungen handelt es sich um eine volle Körperdrehung.
Die Bewegungsaktivität tritt in bestimmten Zyklen auf, und zwar alle 5o bis 6o Minuten beim Kleinkind, alle 6o bis 7o Minuten beim Kind vor dem Schulalter und alle 85 bis 9o Minuten beim Erwachsenen.
Die verminderte Bewegungsfrequenz während der Traumphase wurde oben schon erörtert.

Elektromyographie (EMG)

Da der Muskeltonus im Schlaf erschlafft, kann elektromyographisch gegenüber dem Wachzustand eine verminderte Aktivität registriert werden. So ist, wie schon oben erwähnt, im paradoxen Schlaf keine tonische Muskelaktivität der Nacken-Hals-Muskulatur mehr nachweisbar (CANDIA et al.(18), JOUVET (58)).
Dagegen nimmt die phasische Muskelaktivität in Form kurzer Zuckungen einzelner Muskeln, sogenannter Twitches, zu (GASSEL et al. (38)). Verursacht werden diese Zuckungen durch exzitatorische Impulssalven, die über die dorsolateralen Stränge absteigend die motorischen Alpha-Neurone treffen. Die Aktivität der Gamma-Schleife ist jedoch daran nicht beteiligt (GASSEL et al. (37)). Im Traum sind die monosynaptischen Reflexe völlig erloschen (POMPEIANO (93)).

Es handelt sich dabei nach GIAQUINTO et al. (41) nicht um eine Abschaltung fördernder Einflüsse aus dem Stammhirn. Auch kann der Grund für den aufgehobenen Tonus der Haltemuskeln nicht in der Ausschaltung fördernder Einflüsse aus dem Vestibularisgebiet liegen, da während des desynchronisierten Schlafes eine höhere Entladungsfrequenz im Deiterschen Kern registriert wird (BIZZI et al. (13)).
Es scheint sich demnach um eine aktive Hemmung zu handeln.

Galvanischer Hautreflex (GHR)

Nach KLEITMAN (68) ist der elektrische Hautwiderstand (ESR = electrical-skin-resistance) im Schlaf erhöht. Daher muß der galvanische Hautreflex vermindert sein, da eine verminderte Schweißsekretion eine Erniedrigung der Leitfähigkeit bedingt. Der elektrische Hautwiderstand erhöht sich, wenn die Schweißsekretion sich vermindert. Körperbewegungen werden meist von einer Zunahme des galvanischen Hautreflexes begleitet, der auch mit der Exspiration ansteigt. Spontane Schwankungen von 1/2 bis zu 4o Minuten Dauer wurden beobachtet.

Blutdruck (RR-Messung nach RIVA-ROCCI)

Der systolische Blutdruck sinkt etwa 1,5-2,5 Stunden nach Schlafbeginn um 2o% des gemessenen Wertes im Wachen, um dann im Verlauf des Schlafes wieder auf das alte Niveau zurückzukehren (SNYDER et al. (1o3)).
Beim Aufwachen ist der Blutdruck erhöht oder bleibt unverändert. Der diastolische Blutdruck sinkt nicht so stark ab. Je niedriger aber der mittlere diastolische Blutdruck liegt, um so langsamer ist die mittlere Pulsfrequenz.

Die Lage des Schlafenden hat wenig oder keinen Einfluß auf den systolischen Blutdruck (KLEITMAN (68)). Die Blutdruckschwankungen und Amplitudenveränderungen im desynchronisierten Schlaf wurden oben schon besprochen.

Puls (P) und Elektrokardiogramm (EKG)

Der Puls fällt progressiv um 5 bis 1o% des Anfangswertes im Verlauf der Nacht ab. Die niedrigsten Werte finden sich allerdings manchmal in den ersten Schlafstunden (SNYDER et al. (1o3)). Die Pulsfrequenz im Schlaf ist von vielen Faktoren, wie zum Beispiel vom Geschlecht und vom Alter, abhängig. Allein die horizontale Lage genügt schon, die Pulsfrequenz zu verlangsamen. Die Pulszahl nimmt bei Lärm, Bewegungen oder unbekannten internen Stimuli zu. Im Wachzustand liegt die mittlere Pulsfrequenz nur etwa 19/min. höher als im Schlaf (KLEITMAN (68)).
Im Traumstadium zeigt die Pulsfrequenz phasische Schwankungen mit einer anfänglichen Beschleunigung und einer Verlangsamung gegen Ende (GASSEL et al. (38)).
Im Schlaf ist die Dauer der Ventrikelsystole verlängert, ebenso die Leitungsgeschwindigkeit durch das His'sche Bündel. Eine Verkürzung des PR-Intervalles wurde ebenfalls beobachtet (KLEITMAN (68)).
Während des Träumens kann es zu einer Senkung der ST-Strecke und zu Angina-pectoris-Anfällen kommen (NOWLIN et al.(9o)).

Atmung (A)

Ähnlich wie Blutdruck und Pulsfrequenz verhältnach SNYDER et al. (1o3) sich auch die Atmung. Die Atemfrequenz erniedrigt sich um 5 bis 1o% des Ausgangswertes, vom Schlafbeginn progressiv über die ganze Nacht abfallend. Die niedrigsten Werte liegen allerdings in den ersten Schlafstunden. Bei Körperbewegungen und im Traumstadium schwankt

die Atemfrequenz, nach Beendigung der Traumstadien sinkt die durchschnittliche Atemfrequenz wieder ab. Die Frequenz beträgt nach ASERINSKY und KLEITMAN (3) im synchronisierten Schlaf 13,4/min., im Traumstadium 16,9/min.
Untersuchungen von BÜLOW (16) haben ergeben, daß mit zunehmender Schlaftiefe die Ventilation abnimmt und die CO_2-Spannung ansteigt, bei Änderung der CO_2-Sensibilität.
BÜLOW nimmt eine enge Verbindung der Schlaf- und Wachzentren mit denen für die Atmung in der Formatio reticularis des Hirnstammes an. Nach seinen Untersuchungen erhöht sich die CO_2-Schwelle im REM-Stadium nur leicht. BÜLOW hält die CO_2-Homöostase für einen stabilen Schlaf erforderlich. Wenn die CO_2-Spannung eine obere Grenze überschreitet, kommt es zum Weckeffekt, der sogenannten Arousal-Reaktion.
In der Einschlafphase finden sich periodische Atemschwankungen, die um so markanter sind, je mehr die CO_2-Sensibilität sinkt.
Nach BÜLOW und INGVAR (17) bestehen zeitliche Beziehungen zwischen Atem- und EEG-Veränderungen, wobei nicht geklärt ist, ob diese Veränderungen zusammen auftreten, oder welche primär die andere einleitet. Wahrscheinlich, so nehmen die Autoren an, besteht eine enge funktionelle Beziehung zwischen den Atemzentren und den Formationen, welche die Erregbarkeit der Hirnrinde unter Kontrolle haben (Formatio reticularis). Sie folgern, daß ein Patient mit EEG-Veränderungen auch eine veränderte Atmung zeigen müßte. Ein Beispiel dafür ist das oben bereits erwähnte Pickwick-Syndrom (JUNG und KUHLO (65)).
Es gibt sowohl Atemtypen bei denen im Schlaf die Inspiration verlängert ist, als auch welche, deren Exspiration über das normale Maß andauert. Die thorakale Atmung tritt etwas häufiger auf als die abdominelle, besonders zu Beginn des

Schlafes (KLEITMAN (68)).

Puls-Atem-Quotient (P/A)

Beim Erwachsenen ist tagsüber ein Frequenzverhältnis von 4 : 1 (Puls : Atmung) am häufigsten, wobei der Quotient im Durchschnitt überwiegend durch die stärkere Variabilität der Atemfrequenz gestaltet wird. Die Einstellung erfolgt auf ein ganzzahliges Verhältnis (HILDEBRANDT (5o)). Für Puls und Atmung finden sich bei einem Quotienten um 4 meist normale Frequenzen.
In der Nacht wird der Puls-Atem-Quotient dem Wert 4 im Sinne einer Normalisierung genähert. Mit der Normalisierung der Atemfrequenz wird zugleich auch ein bestimmtes Frequenzverhältnis zum Pulsrhythmus angestrebt.
Entscheidend für den Organismus scheint demnach nicht die isolierte Frequenz der einzelnen Rhythmen, sondern ihre Abstimmung aufeinander im Sinne einer rhythmischen Funktionsordnung zu sein.
Der Inspirationsbeginn ist an den führenden Pulsrhythmus gekoppelt. Beim Auftreten des Exspirationsbeginnes kann eine Koppelung vorgetäuscht sein.
Im Schlaf wird der Koppelungsgrad höher und auch das Verteilungsmuster der Inspirationsanfänge innerhalb der Pulsperioden ändert sich gegenüber dem im Wachzustand (HILDEBRANDT (5o)).

Die Beeinflussung der physiologischen Messgrössen durch Barbiturate und Meprobamat

Bezüglich ihrer Schlafwirkung lassen sich nach MUNOZ und LEVITAS (88) bei den Psychopharmaka zwei Gruppen unterscheiden:
1.) die Euhypnica (z.B. Meprobamat), die eine Regulierung des physiologischen Schlafes bewirken und
2.) die Hypnotica (z.B. Barbiturate), die sofort und in jeder Situation Schlaf hervorrufen können.
Die Barbiturate bewirken direkt den Schlaf, da sie als allgemeine ZNS-Depressoren auf alle Integrationsebenen einwirken und so den Schlaf erzwingen. In direkter Abhängigkeit von der Dosis beobachtet man eine konstante Wirkung mit fortschreitender Beeinflussung der verschiedenen Ebenen: von der Leistungsabnahme über ein Exzitationsstadium bis zum Schlaf und schließlich zur Narkose.
Dabei werden die vegetativen Funktionen, wie Puls, Temperatur und Atmung deutlich beeinflußt.
Der Schlaf ist unwiderstehlich, wird aber subjectiv als normal empfunden.
Im Gegensatz dazu wirkt Meprobamat nur auf bestimmte funktionelle Integrationsebenen des Zentralnervensystems, die später eingehender besprochen werden. Meprobamat induziert den Schlaf, indem es ängstliche Gespanntheit mindert. Die Wirkung ist nicht konstant, sondern variiert mit dem Zustand des Individuums. Die vegetativen Zentren werden nur gering beeinflußt.
Der Schlaf ist willentlich aufschiebbar und wird subjectiv als normal empfunden.
Eine ähnliche Gegenüberstellung Meprobamat-Barbiturat findet sich auch bei BERGER (lo).
DOMINO (27) allerdings bestreitet die schlafinduzierende Wirkung von Meprobamat durch Verminderung von Angst und Spannung.

Wie bereits oben erwähnt, haben große Dosen Barbiturat einen verbreiteten unterdrückenden Effekt auf das ganze Zentralnervensystem. Kleine Dosen hingegen hemmen nur Hirnrinde, Thalamus, Hypothalamus, limbisches und reticuläres System und das ganze Rückenmark (DOMINO (28)).
Nach Gaben von Barbituraten erscheinen im EEG vor Beginn des klinisch tiefen Schlafes Serien von 12/sec Wellen und Delta-Frequenzen, die mit raschen Phasen von 22-24/sec und 16-18/sec alternieren.
Unter protrahierter intravenöser Injektion verlangsamt sich der Grundrhythmus allmählich. Im Tiefschlaf treten dann zahlreiche Serien und Gruppen des Delta-Wellenbereiches auf. Mit steigender Barbituratzufuhr können auch kurze Perioden elektrischer Stille im EEG auftreten.
EEG-Veränderungen durch Barbiturat können bis zu zwei Monaten anhalten (BERGER (1o), BRAZIER (14), DOMINO (29)).
Eine Woche nach schweren Barbituratvergiftungen lassen sich noch vermehrt schnelle Beta-Wellen und sogenannte Barbiturat-Spindeln im EEG nachweisen (JUNG (63)).
Die EEG-Veränderungen halten also je nach Ausscheidungszeit des verwendeten Barbiturates von 1 Woche bis zu 2 Monaten an.
OSWALD et al. (91) beobachteten eine Frequenzabnahme der Körperbewegungen unter Heptabarbitone.
Außerdem wurden die einzelnen Schlafstadien seltener gewechselt.
HOFFMEISTER (52) beschreibt eine Verlängerung in der Periodik der Schlafzyklen.
Unter Pentobarbital kommt es bei Hunden zu einer markanten Blutdruckerhöhung (PAGE et al. (92)).
Pentobarbital blockt Impulse, die über den medialen Hirn-

stamm führen, nicht dagegen Impulse, die über den lateralen Hirnstamm laufen (FRENCH et al. (35)).
Mit steigender Pentobarbitaldosis werden die Arousal-Reaktionen (Weck-Reaktionen) der Formatio reticularis unterdrückt. Die EEG-Antworten auf Thalamusreize werden in kleinen Dosen gefördert, in großen gehemmt (DOMINO (29)).
Pentobarbital verhindert Traumperioden und erhöht die Schwelle für elektrisch induzierte Traumperioden bei der Katze (KHAZAN und SAWYER (67)).
Auch durch Heptabarbitone werden die Traumperioden vermindert (FRANK et al. (34), OSWALD et al. (91)).
Dagegen zeigte sich unter Phenobarbital statistisch kein Unterschied in der Verteilung leichten, mittleren und paradoxen Schlafes. Der Gesamtschlaf ist aber kürzer und weniger tief als zum Beispiel unter Benzodiazepinderivaten (KUGLER und DOENICKE (73)).

Meprobamat hemmt in kleinen Dosen Hypothalamus und limbisches System, geringfügig auch die polysynaptischen Entladungen im Rückenmark. Größere Dosen unterdrücken Hirnrinde, Hypothalamus, limbisches System und Formatio reticularis, weiterhin die polysynaptischen und leicht die monosynaptischen Reflexe im Rückenmark (DOMINO (29)).
Die Verteilung im Gehirn war bei der Katze nach 1 Stunde am höchsten und ohne Verteilungsunterschiede (EMMERSON et al. (31)).
Im EEG zeigt sich bei Schläfrigkeit unter Meprobamat besonders parietal eine schnelle Aktivität von 2o-3o/sec, die im Schlaf wieder schwindet (BERGER (1o), BRAZIER (14) und DOMINO (29)).
Nach großen Dosen treten generalisiert langsame Wellen mit

erhöhter Amplitude auf (DOMINO (29)).
Auch bei toxischen Dosen werden die Wellen nicht langsamer als 6/sec (BRAZIER (14)).
Die rhythmische schnelle Aktivität verhält sich proportional zur Grösse der Dosis (HENRY und OBRIST (44)).
Die Veränderungen im EEG halten kaum 2 Wochen an (DOMINO (29)). Wie unter Barbituraten ist auch unter Meprobamat der Wechsel der Schlafstadien seltener (FRANK et al. (34)).
Im Gegensatz zu anderen Ataractica, wie zum Beispiel Benzodiazepinderivaten, unter denen die Traumphasen signifikant verlängert sind (TISSOT (1o4)), werden durch Meprobamat die Traumphasen verkürzt (FRANK et al. (34)).

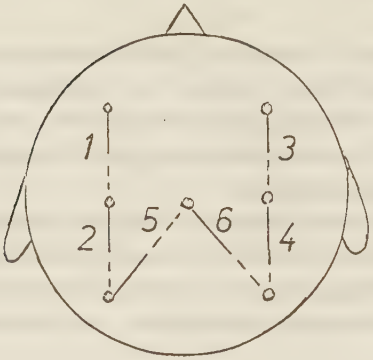
C) EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Versuchsanordnung

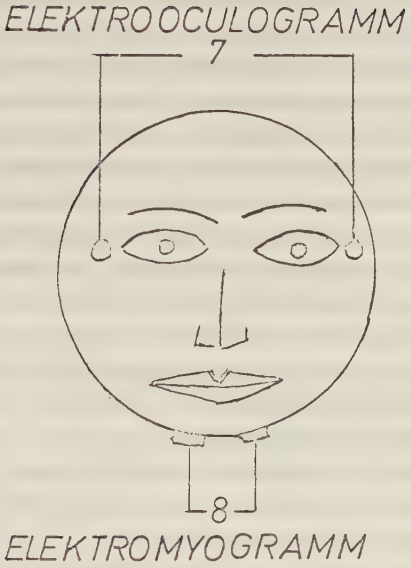
Bei 12 freiwilligen, gesunden, männlichen Versuchspersonen im Alter von 18-25 Jahren wurde der medikamentös induzierte Schlaf mit dem Normalschlaf verglichen. Im Besonderen ging es dabei um die Beeinflussung der Traumperioden durch Meprobamat und Pentobarbital.
Auf einem 16-kanaligen EEG-Gerät (Fritz Schwarzer, München), das 12fach bestückt und mit 2 Universal-Zusatzverstärkern ausgerüstet war, wurden zu diesem Zweck folgende physiologischen Messgrößen registriert:

1.) Elektroencephalogramm (EEG)
2.) Horizontale Augenbewegungen (EOG)
3.) Elektromyogramm (EMG)
4.) Galvanischer Hautreflex (GHR)
5.) Blutdruck über Korotkoff-Geräusche (RR)
6.) Elektrocardiogramm (EKG)
7.) Puls der Arteria radialis (P)
8.) Atemexkursionen und -frequenz (A)

EEG-ABLEITUNGEN



Das Elektroencephalogramm wurde nach obigem Schaltschema abgeleitet.
Symmetrisch wurden rechts und links jeweils eine Elektrode frontal, parietal und occipital geklebt, außerdem eine Elektrode auf den Scheitel in Schädelmitte.
Es handelt sich um bipolare Ableitungen mit 2 Längsreihen und 1 Querreihe. Abgeleitet wurde mit einer Zeitkonstanten 0,1 und mit einem Frequenzfilter von 70 Hz.



Zur Ableitung der horizontalen Augenbewegungen wurde an den lateralen Rand der Orbita rechts und links jeweils eine Elektrode geklebt. Zeitkonstante:1, Frequenzfilter:15 Hz. Das Elektromyogramm wurde mittels zweier auf den Mundboden unmittelbar hinter der Kinnspitze im Abstand von 1 cm aufgeklebter Elektroden abgeleitet. Zeitkonstante:0,03, Frequenzfilter:70 Hz.
In allen Ableitungen wurden Klebeelektroden benutzt.
Je 1 Metallelektrode, wie sie bei EKG-Extremitätenableitungen üblich sind, wurde zur Ableitung des Galvanischen Hautreflexes in der Hohlhand und auf dem Handrücken befestigt. Zeitkonstante:1, Frequenzfilter:15 Hz.

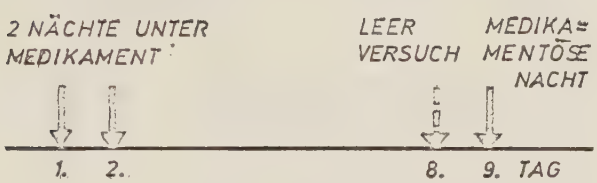
Auf den Sulcus bicipitalis medialis wurde ein Mikrophon zur Ableitung der Korotkoff-Geräusche gesetzt und darüber die Blutdruckmanschette gewickelt. Die Manschette war an einen Ophthalmodynamographen nach Hager-Otto angeschlossen. Im Abstand von lo Minuten wurde die Manschette aufgepumpt. Beim Ablassen der Luft lieferte der Ophthalmodynamograph in Stufen von lo mmHg eine Marke auf Kanal lo (Zeitkonstante:0,1, Frequenzfilter:15 Hz) mit einer sich von den anderen abhebenden Marke bei 13o mmHg. Gleichzeitig wurden mit dem Mikrophon auf Kanal 11 (Zeitkonstante:0,1, Frequenzfilter:15 Hz) die Korotkoff-Geräusche registriert. So waren Blutdruckmarken und Korotkoff-Geräusche direkt untereinander registriert und der Blutdruck ohne weiteres abzulesen.
Auf Kanal 12 des EEG-Gerätes wurde mit einer Zeitkonstante:1 und einem Frequenzfilter von 30 Hz die Extremitätenableitung I des EKG registriert.
Mit einem Pulsabnehmer nach Boucke-Brecht ließ sich der Puls der Arteria radialis aufzeichnen.
Zur Registrierung der Atemexkursionen wurde ein weiterer Druckrezeptor auf dem Rand des unteren Rippenbogens befestigt.

Durchführung der Versuche

Es wurden 2 Versuchsreihen durchgeführt, eine mit Pentobarbital (4 mg/kg) und eine mit Meprobamat (lo mg/kg). Das Medikament wurde in einer Infusion von 25o ccm physiologischer Kochsalzlösung gegeben. Die Infusion lief ungefähr in lo Minuten ein.
Die genaue Laufzeit der Infusionen ist aus der graphischen Darstellung der Versuchsnächte zu entnehmen.

Die Versuchspersonen, 7 in der Pentobarbitalreihe und 5 in der Meprobamatreihe, waren zwischen 18 und 25 Jahre alt. Jede Versuchsperson schlief 2 Nächte unmittelbar hintereinander unter Medikamentgabe. Eine Woche später folgten wieder unmittelbar hintereinander 2 Versuchsnächte, wobei in der ersten dieser beiden Nächte kein Medikament gegeben wurde. Jede Versuchsperson schlief also 3 Nächte unter Meprobamat beziehungsweise Pentobarbital und 1 Nacht ohne Medikament.

ZEITLICHE AUFEINANDERFOLGE DER VERSUCHSNÄCHTE



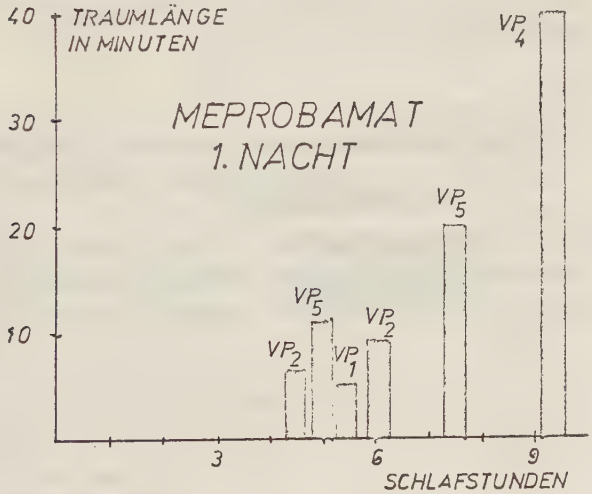
Der Leerversuch erfolgte erst nach einer Woche, um eine bestmögliche Adaptation an die Umgebung zu gewährleisten. Es wurde angenommen, daß nach einer Woche kein wesentlicher Einfluß der Meprobamat- beziehungsweise Pentobarbitalgabe auf das EEG mehr besteht (JUNG (63)), DOMINO (29)). Aus den durchgeführten Bestimmungen der Konzentration im Blut zeigt sich, daß in der Nacht des Leerversuches kein Medikament mehr nachweisbar war.

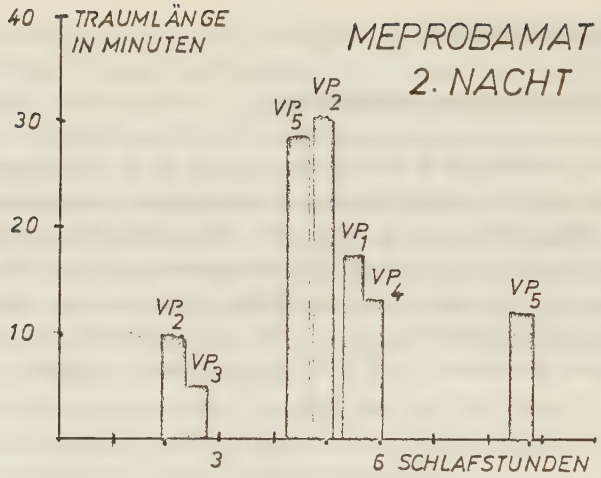
Die Aufeinanderfolge der Versuchsnächte unter Medikament wurde wie oben beschrieben gewählt um durch die gleichzeitig durchgeführten Bestimmungen der Blutkonzentration einen Anhalt für Summations- oder Enzyminduktionseffekte (REMMER (96-1oo)) zu gewinnen.
Zu diesem Zweck wurden in der Pentobarbitalreihe unmittelbar vor Anlegen der Infusion und bis 24 Stunden nach Anlegen alle 6 Stunden etwa 3o ccm Venenblut entnommen.
In der Meprobamatreihe wurden unmittelbar vor Anlegen der Infusion und bis 24 Stunden nach Anlegen alle 3 Stunden etwa 15 ccm Venenblut benötigt.
Die Versuchspersonen wurden während der ganzen Nacht ständig beobachtet, was auch wegen der Ableitungskontrolle, Störungssuche und Protokollführung nötig war.

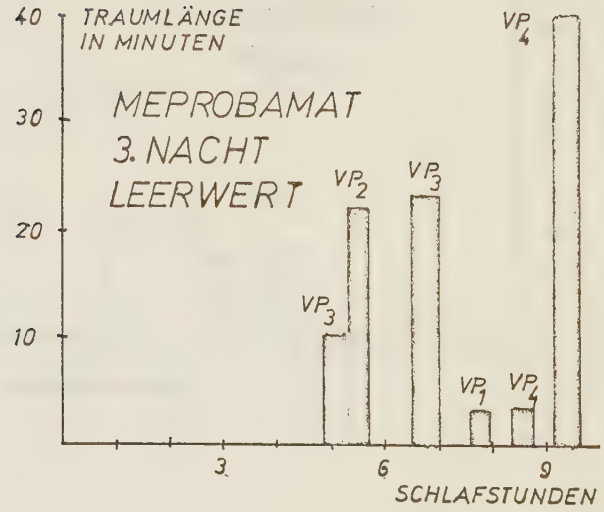
Versuchsergebnisse

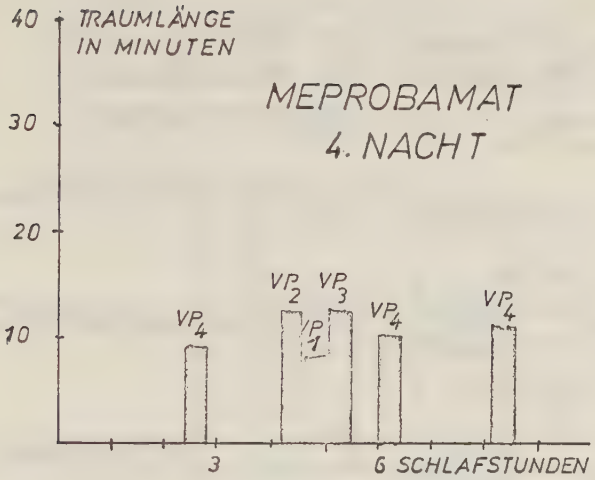
Versuchsreihe mit Meprobamat

In den folgenden 4 Abbildungen sind alle in dieser Versuchsreihe aufgetretenen Traumphasen verzeichnet. Jede Abbildung stellt eine der vier Versuchsnächte dar und zeigt die von allen 5 Versuchspersonen in dieser Nacht registrierten Traumphasen. Dabei läßt sich aus der Abbildung entnehmen, in welcher Schlafstunde der Traum auftrat (Abszisse) und wie lange dieser dauerte (Ordinate).




40
30
20
10
TRAUMLÄNGE
IN MINUTEN
MEPROBAMAT
2. NACHT
VP2
VP5
VP2
VP1
VP4
VP5
VP2
VP3
3
6 SCHLAFSTUNDEN


40
30
20
10
TRAUMLÄNGE
IN MINUTEN
MEPROBAMAT
3. NACHT
LEERWERT
VP4
VP2
VP3
VP3
VP1
VP4
3
6
9
SCHLAFSTUNDEN



Am häufigsten haben die Träume eine Dauer von 5 - 3o Minuten, seltener von 4o Minuten.

Aus der folgenden Tabelle läßt sich entnehmen, daß die meisten Träume nach der 4. Schlafstunde auftreten. Nur zwei Versuchspersonen träumten vor der 4. Schlafstunde.

ZEITLICHES AUFTRETEN DER TRAUMPHASEN IM VERLAUF DER NACHT (MEPROBAMAT)

		0–4.	5.–8. SCHLAFSTUNDE	
VP 1	1. NACHT		5	
	2. "		17	
	3. "		3	
	4. "		8	
	SUMME		33	MIN. TRAUMPHASE
VP 2	1. NACHT		15	
	2. "	10	30	
	3. "		22	
	4. "	9	12	
	SUMME	19	79	MIN. TRAUMPHASE
VP 3	1. NACHT			
	2. "	5		
	3. "		33	
	4. "		12	
	SUMME	5	45	MIN. TRAUMPHASE
VP 4	1. NACHT			
	2. "		13	
	3. "		3	
	4. "		21	
	SUMME		37	MIN TRAUMPHASE
VP 5	1. NACHT		31	
	2. "		40	
	3. "			
	4. "			
	SUMME		71	MIN TRAUMPHASE

PROZENTUALER ANTEIL DER TRÄUME AM GESAMTSCHLAF

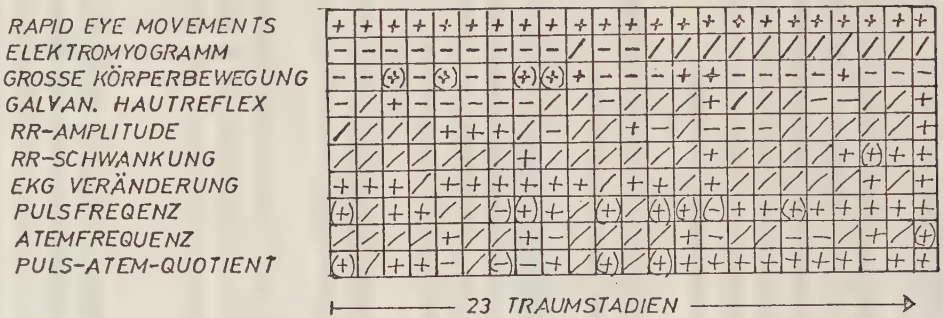
MEPRO = BAMAT	LEER = WERT	1.	2.	4. NACHT	
	MINUTEN				
GESAMTSCHLAF	470	360	380	410	
TRAUMPHASE	3	5	17	8	
% TRAUMPHASE	1	1	4	2	VP_1
	420	360	360	360	
	22	15	40	21	
% TRAUMPHASE	5	4	11	6	VP_2
	430	345	375	385	
	33	0	5	12	
% TRAUMPHASE	8	0	1	3	VP_3
	568	462	565	550	*
	3	0	13	21	
% TRAUMPHASE	1	0	2	4	VP_4
	500	555	475	480	
	0	31	40	0	
% TRAUMPHASE	0	6	7	0	VP_5

* VP_4 5. NACHT = ZWEITER LEERWERT
GESAMTSCHLAF 588 MIN.
TRAUMPHASE 44 MIN.
% TRAUMPHASE 7

Obige Tabelle zeigt für jede Versuchsnacht jeder Versuchsperson die Gesamtschlafzeit und die Summe der Traumphasen in Minuten. Daraus wurde der prozentuale Anteil der Traumphasen an der Gesamtschlafzeit einer Nacht errechnet und in ganzzahligen abgerundeten Werten in der Tabelle angeführt.

Für die medikamentfreien Nächte ergibt sich ein durchschnittlicher Anteil der Traumphasen am Gesamtschlaf von 3,7 %.
In den Nächten unter Meprobamat sind 3,4 % der Gesamtschlafzeit Traumphasen.

DAS VERHALTEN PHYSIOLOGISCHER MESSGRÖSSEN IM TRAUMSTADIUM (MEPROBAMATREIHE)



\+ = ZUNAHME bzw. VORHANDEN

\- = ABNAHME bzw. NICHT VORHANDEN

/ = KEINE VERÄNDERUNG bzw. NICHT REGISTRIERT

Die physiologischen Meßgrößen verhielten sich in den erfassten Traumstadien wie folgt:

Rapid-eye-movements (REM) traten in loo % der Traumstadien auf. Nach der zur Erfassung der Traumstadien angewandten REM-EEG-Methode muß das definitionsgemäß so sein. Es trat allerdings auch kein desynchronisiertes EEG ohne Rapid-eye-movements auf, außer in der Einschlafphase, wo es physiologischerweise vorkommt.

Elektromyogramm (EMG). In 48 % der Traumphasen kommt es zu einer Abnahme des Muskeltonus.

Große Körperbewegungen (GKB). 65 % der Traumphasen enthalten keine großen Körperbewegungen während des Traumes. Aber nach Beendigung der Traumperiode treten deutliche große Körperbewegungen auf.

Galvanischer Hautreflex (GHR). Die Schweißsekretion nimmt in 39 % der Traumperioden ab und nur in 13 % zu.

Blutdruck (RR). 22 % der Träume zeigen einen Anstieg der Blutdruckamplitude, ebenfalls 22 % einen Abfall. Deutliche Schwankungen während des Traumes zeigen sich in 5 %.

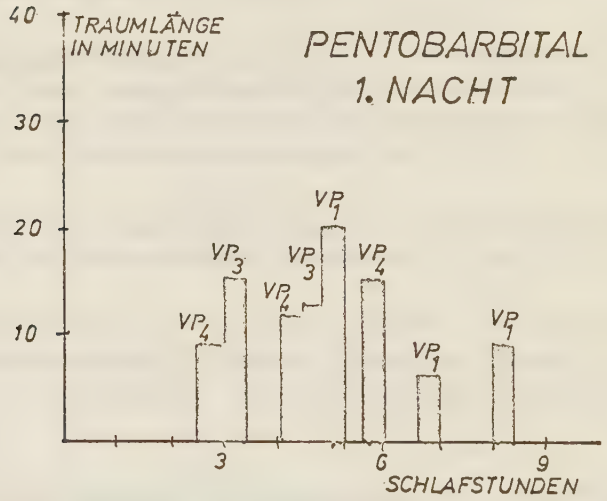
Elektrokardiogramm (EKG) und Puls (P). 61 % der Traumphasen gehen mit deutlichen Frequenzschwankungen im EKG beziehungsweise im peripheren Puls einher. 7o % der Traumphasen enthalten einen deutlichen Anstieg der Pulsfrequenz, 9 % einen Abfall.

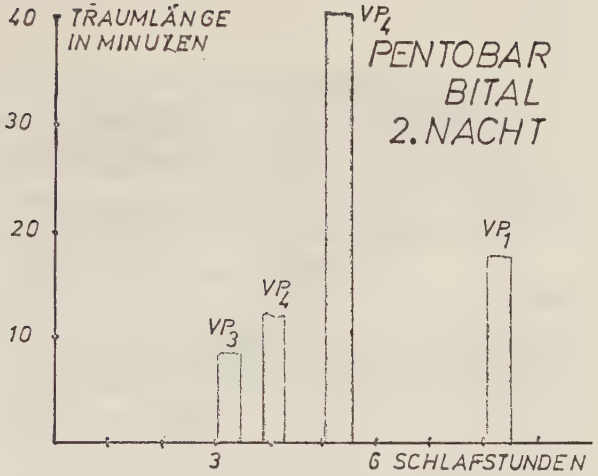
Atmung (A). Eine Zunahme der Atemfrequenz tritt in 17 % der Träume auf, eine Abnahme mit derselben Häufigkeit.

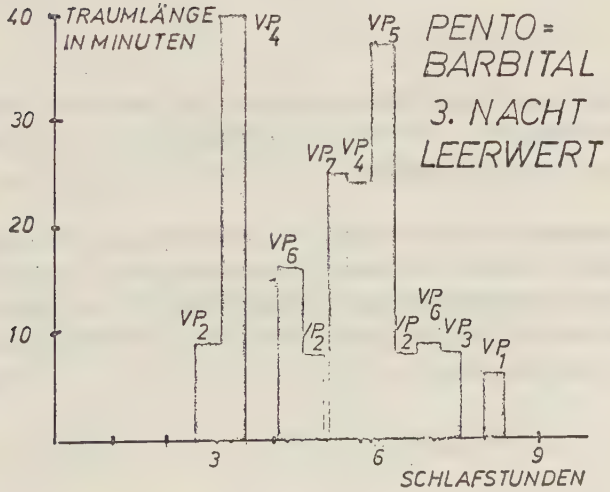
Puls-Atem-Quotient (P/A). 65 % der Traumphasen zeigen einen Anstieg des Puls-Atem-Quotienten.

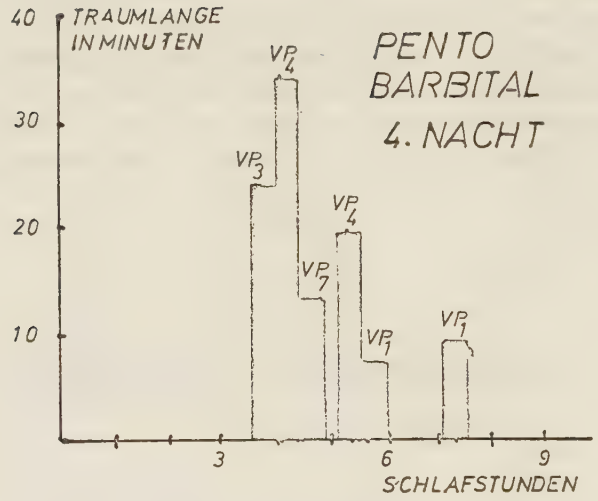
Versuchsreihe mit Pentobarbital

Jede der folgenden 4 Abbildungen dokumentiert eine der 4 Versuchsnächte und zeigt die von allen 7 Versuchspersonen in der jeweiligen Nacht erfassten Traumstadien. Dabei ergibt sich aus der Abszisse, in welcher Schlafstunde der Traum auftrat und aus der Ordinate, wie lange er dauerte.




40
30
20
10
TRAUMLÄNGE IN MINUTEN
VP4
PENTOBAR BITAL 2. NACHT
VP1
VP2
VP3
3
6 SCHLAFSTUNDEN


40
30
20
10
TRAUMLÄNGE IN MINUTEN
VP4
VP5
PENTO= BARBITAL 3. NACHT LEERWERT
VP7
VP4
VP6
VP2
VP6
VP2
VP3
VP1
3
6
9
SCHLAFSTUNDEN



Die meisten Träume haben, wie auch in den Nächten unter Meprobamatgabe, eine Dauer zwischen 5 und 3o Minuten, selten bis zu 4o Minuten.

Die nächste Tabelle zeigt, daß die Mehrzahl der Träume in der 2. Hälfte der Nacht, also nach der 4. Schlafstunde abläuft. Es finden sich hier im Vergleich zur Versuchsreihe unter Meprobamatgabe etwas mehr Träume auch in der 1. Hälfte der Nacht.

ZEITLICHES AUFTRETEN DER TRAUMPHASEN IM VERLAUF DER NACHT (PENTOBARBITAL)

		0–4.	5.–8. SCHLAFSTUNDEN	
VP 1	1. NACHT		35	
	2. "		17	
	3. "		6	
	4. "		16	
	SUMME		74	MIN TRAUMPHASE
VP 2	1. NACHT		42	
	2. "			
	3. "			
	4. "	9	16	
	SUMME	9	58	MIN TRAUMPHASE
VP 3	1. NACHT	15	13	
	2. "	8		
	3. "		8	
	4. "	24		
	SUMME	47	21	MIN TRAUMPHASE
VP 4	1. NACHT	9	27	
	2. "	12	40	
	3. "	40	24	
	4. "	34	19	
	SUMME	95	110	MIN TRAUMPHASE
VP 5	1. NACHT			
	2. "			
	3. "		37	
	4. "			
	SUMME		37	MIN TRAUMPHASE
VP 6	1. NACHT			
	2. "			
	3. "		25	
	4. "			
	SUMME		25	MIN TRAUMPHASE
VP 7	1. NACHT			
	2. "			
	3. "		25	
	4. "		13	
	SUMME		38	MIN TRAUMPHASE

PROZENTUALER ANTEIL DER TRÄUME AM GESAMTSCHLAF

PENTO = BARBITAL	LEER= WERT	1.	2.	4. NACHT	
	MINUTEN				
GESAMTSCHLAF	530	565	532	500	
TRAUMPHASE	6	- 35	17	16	
% TRAUMPHASE	1	6	3	3	VP_1
	470	454	515	400	
	0	0	0	* 25	
% TRAUMPHASE	0	0	0	6	VP_2
	455	360	350	340	
	8	28	8	24	
% TRAUMPHASE	2	6	2	7	VP_3
	395	370	363	380	
	64	36	52	34	
% TRAUMPHASE	16	10	13	10	VP_4

* VP_2 4. NACHT = ZWEITER LEERWERT

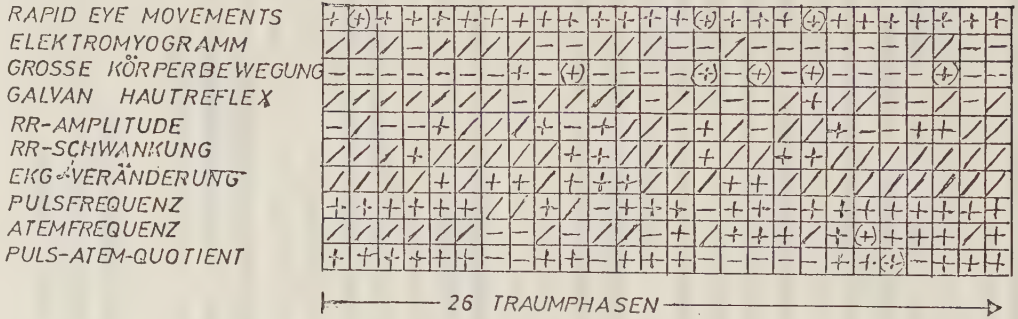
PROZENTUALER ANTEIL DER TRÄME AM GESAMTSCHLAF

PENTO = BARBITAL	LEER WERT	1.	2.	4. NACHT	
	MINUTEN				
GESAMTSCHLAF	410	420	410	400	
TRAUMPHASE	37	0	0	0	
% TRAUMPHASE	9	0	0	0	VP_5
	450	410	360	360	
	25	0	0	0	
% TRAUMPHASE	5	0	0	0	VP_6
	380	410	370	410	
	25	0	0	13	
% TRAUMPHASE	6	0	0	3	VP_7

Diese Tabelle weist für jede einzelne Nacht jeder Versuchsperson die Gesamtschlafzeit und die Summe der Traumphasen in Minuten aus. Daraus wurde der prozentuale Anteil der Traumphasen an der Gesamtschlafzeit errechnet und in ganzzahligen abgerundeten Werten in der Tabelle aufgeführt.

Für die medikamentfreien Nächte ergibt sich ein durchschnittlicher Anteil der Traumphasen am Gesamtschlaf von 6,4 %.
In den Nächten unter Pentobarbitalgabe dagegen sind nur 3,1 %, etwa halb soviel Prozent der Gesamtschlafzeit Traumphasen wie in den medikamentfreien Nächten.
Es wurden allerdings unter Pentobarbitalgabe gehäuft sogenannte "abortive Traumstadien" beobachtet. Das sind Stadien mit dem typisch desynchronisierten EEG und dem typischen Verhalten der physiologischen Messgrößen, wie sie einer Traumphase entsprechen. Allerdings beobachtet man nicht die typischen schnellen Augenbewegungen (REM = Rapid-eye-movements).
Werden diese abortiven Traumstadien mitgezählt, so ergibt sich unter Pentobarbital ein Anteil der Traumphasen von 6,7 % der Gesamtschlafzeit, das heißt etwa wieder gleichviel wie in den medikamentfreien Kontrollnächten (6,4 %).

DAS VERHALTEN PHYSIOLOGISCHER MESSGRÖSSEN IM TRAUMSTADIUM (PENTOBARBITALREIHE)



\+ = ZUNAHME bzw. VORHANDEN

— = ABNAHME bzw. NICHT VORHANDEN

/ = KEINE VERÄNDERUNG bzw. NICHT REGISTRIERT

Über das Verhalten der physiologischen Meßgrößen in der Versuchsreihe mit Pentobarbital lassen sich folgende Aussagen machen:

Rapid-eye-movements (REM) traten in loo % der erfassten Traumstadien auf, was aus der Definition der angewandten REM-EEG-Methode zur Erfassung der Traumstadien hervorgeht.
Unter Pentobarbitalgabe wurden jedoch gehäuft sogenannte "abortive Traumstadien" mit allen Charakteristika eines Traumes jedoch ohne die an sich typischen raschen Augenbewegungen (Rapid-eye-movements) gefunden.

Große Körperbewegungen (GKB). 77 % der Traumperioden weisen keine große Körperbewegung auf, in 15 % tritt eine solche nach der Traumphase auf.

Galvanischer Hautreflex (GHR). Die Schweißsekretion nimmt in 4 % der Traumphasen zu, in 27 % dagegen ab.

Blutdruck (RR). 23 % der Traumphasen gehen mit deutlichen Blutdruckschwankungen einher. Die Amplitude nimmt in 27 % ab, in 27 % der Träume zu.

Elektrokardiogramm (EKG) und Puls (P). Gröbere Frequenzschwankungen weisen 27 % der Träume auf. Eine Zunahme der Pulsfrequenz zeigen 73 % der Traumphasen.

Atemexkursionen und -frequenz (A).
38 % der Träume gehen mit einer Zunahme der Atemfrequenz einher, 15 % mit einer Abnahme.

Puls-Atem-Quotient (P/A). 65 % der Träume sind mit einem Anstieg des Puls-Atem-Quotienten verbunden.

Verhalten der Konzentrationen von Pentobarbital und Meprobamat im Blut

Herr Dr. H. Held (wissenschaftlicher Assistent der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen) führte die Bestimmung der Pentobarbitalkonzentrationen im Blut durch.
Dabei zeigte sich in den beiden unmittelbar hintereinanderfolgenden Nächten unter Pentobarbital ein deutlicher Summationseffekt.
Der Pentobarbitalspiegel vor der nach einer Woche angesetzten Versuchsnacht unterschied sich nicht von dem Leerwert vor der ersten Versuchsnacht.
Diese Resultate werden noch weiter ausgewertet und sind noch nicht publiziert.
Herr Dr. U. Dold (wissenschaftlicher Assistent der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen) bestimmte die Konzentrationen des Meprobamat im Blut. Danach muß bei zwei direkt hintereinander durchgeführten Versuchsnächten zu Beginn der zweiten Nacht mit einem Meprobamatspiegel gerechnet werden, der 1o-2o % der Konzentration des Vortages beträgt.
Der Meprobamatspiegel vor der nach einer Woche abgeleiteten Versuchsnacht unterschied sich nicht von dem Leerwert vor der ersten Versuchsnacht

D) DISKUSSION

Die Schlafveränderung der Hirnfunktionen ist in der Neurophysiologie ein allen höheren Tieren gemeinsames Phänomen, das durch hirnelektrische Ableitungen objektiv registriert werden kann. Zugleich wird dadurch die Erholungsbereitschaft des Gehirns demonstriert. In der Biologie bleibt der Schlaf Ausdruck des Wechsels von Aktivität und Ruhe und wird als Teilerscheinung der Tag- und Nachtperiodik gewertet.

Schlaf, Traum und Einschlaferleben dienen der Psychologie als Modelle für normale Bewußtseinsänderungen bei gesunden Individuen. In der Psychotherapie werden bestimmte Erscheinungen des Schlafes wie zum Beispiel das Einschlaferleben zur psychoanalytischen Aufarbeitung von Neurosen (JUNG (64)) genützt. In der klinischen Behandlung schließlich sind Schlafstörungen Symptome, die eine differenzierte Therapie erfordern.

Schlafentzug führt bei Mensch und Tier zu schweren Verhaltensstörungen, die auch echte psychotische Züge aufweisen können.

Obwohl das Phänomen des Schlafes und besonders auch des Träumens zur Erforschung oder Deutung aufforderte, begann erst 1917 eine gründliche neurophysiologische Grundlagenforschung.

Von ECONOMO gelang es bei der Untersuchung der Encephalitis lethargica, im Hirnstamm schlafregulierende Zentren zu lokalisieren. 1929 führte W.R. HESS Reizversuche im Diencephalon durch und es gelang ihm die Entdeckung hypnogener Strukturen im medialen Thalamus.

Heute, nach 50 Jahren Grundlagenforschung, wird der Schlaf als ein aktiver biologischer Vorgang definiert, der nicht

durch Ausschaltung eines aktivierenden Systems zu deuten ist. Im Gegenteil, für ein aktives Geschehen sprechen zahlreiche Beobachtungen, wie zum Beispiel der tonische Augenlidschluß und die Pupillenverengung im Schlaf oder die je nach Milieu und Tierart verschiedene Schlafstellung. Die im Schlaf zu beobachtenden Hemmungserscheinungen, wie Minderung des Muskeltonus, Verschwinden der Eigenreflexe, Erniedrigung des Blutdruckes, Dilatation der Hautgefäße und Verringerung der Atemtiefe, werden nicht eigentlich als Hemmung, sondern als Zeichen einer positiven Funktionskoordination aufgefaßt.
1957 entdeckten DEMENT und KLEITMAN charakteristische rasche Augenbewegungen im Zusammenhang mit einem desynchronisierten flachen EEG als Korrelat des Traumstadiums und ermöglichten so dessen neurophysiologische Objektivierung.
Die Traumphase hebt sich deutlich vom übrigen Schlaf ab und unterscheidet sich vom Tiefschlaf mit langsamen Wellen durch das flache EEG mit schnelleren Frequenzen, durch rasche Augenbewegungen, durch rhythmische Wellen im Ammonshorn und anderen Strukturen des limbischen Systems, sowie durch einen herabgesetzten Muskeltonus mit unregelmäßigen Zuckungen vorwiegend der Innenohr- und Fazialismuskulatur.
Psychologisch unterscheidet sich das Traumstadium durch seine veränderte Erlebnisweise vom Zustand der Bewußtlosigkeit im Tiefschlaf. Es kommt zur Abreaktion von Affekten, wofür jedoch meistens eine Amnesie besteht. Erinnern kann man sich in der Regel nur an Träume, die kurz vor dem Erwachen erlebt wurden.
Auch neurophysiologisch kann der Traummechanismus als innere Abreaktion affektiver Spannungen und Triebe aufgefaßt werden, da Beziehungen bestehen zwischen Situationen mit

emotioneller Spannung und großen, regelmäßigen rhythmischen Wellen im Ammonshorn (limbisches System).
Trotz dieser Übereinstimmung zwischen neurophysiologischen und psychoanalytischen Vorstellungen wird die Erfassung der Trauminhalte mit neurophysiologischen Untersuchungsmethoden noch weiterer Forschungen bedürfen. So konnte FEINBERG (1968) über Zusammenhänge von REM-Stadien (Traumphasen) und Intelligenzniveau berichten, was er mit dem Wechsler-Intelligenztest verifizierte.
Die Bedeutung des Wissens um die Traumphase und ihre neurophysiologischen Korrelate für den Kliniker zeigte sich auch am Beispiel der Hypothese, daß dem Wahn ein gleichartiges physiologisches Geschehen zu Grunde läge wie dem Traum.
Andererseits werden Träume als Vorphasen normaler Informationsverarbeitung aufgefaßt, und deshalb eine Ursache für das gestörte Verhalten des Schizophrenen auf diesem Gebiet gesucht.
Das Delirium hat Affekte wie Angst und Spannung und visuelle Sinnesphänomene mit bewegten optischen Halluzinationen mit der Traumphase gemeinsam, so daß physiologische und psychische Schlafmechanismen im Traum für das Delir mit in Betracht gezogen werden.
Auch kommt es nach gezieltem Traumentzug beim Menschen zu Angst, Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen und Polyphagie, so daß ein bestimmtes Maß an Traumzeit für den gesunden Menschen als notwendig erachtet wird. (WILKINSON (112)).
Die von uns durchgeführten polygraphischen Ableitungen während des Schlafes erbrachten unter Pentobarbital eine Reduktion des Anteiles der Traumphasen am Gesamtschlaf auf etwa die Hälfte im physiologischen Schlaf.
Es stellt sich nun die Frage, ob nicht die während der Versuchsnächte mit medikamentös induziertem Schlaf durch-

geführten Blutentnahmen zu einer Störung des normalen Schlafgeschehens und damit auch zu einer Kürzung des Anteiles an Traumphasen geführt haben. Da während der Versuche mit Meprobamat ebenfalls Venenblut entnommen wurde, es aber nicht zu einer Verminderung des Traumzeitanteiles kam, muß gefolgert werden, daß es sich bei der Reduzierung der Traumzeit unter Pentobarbital um einen medikamentös bedingten Effekt handelt.

Unter Pentobarbital treten sogenannte "abortive Traumstadien" auf. Hierbei beobachtet man das typisch desynchronisierte EEG zusammen mit dem charakteristischen Verhalten der vegetativen Funktionen in Form von Blutdruckschwankungen, Unregelmäßigkeiten der Puls- und Atemfrequenz, erhöhter Schweißsekretion und vermindertem Muskeltonus. Was für ein echtes Traumstadium noch gefordert wird, sind die schnellen horizontalen Augenbewegungen (Rapid-eye-movements= REM), die in diesem Fall jedoch fehlen. Es bleibt also offen, ob diese Unterdrückung der schnellen Augenbewegungen nicht ebenfalls ein spezifischer Einfluß des Pentobarbitals auf den physiologischen Ablauf einer Traumphase ist.

Unter Meprobamat wurde ein solches Phänomen von uns nicht beobachtet.

Weiterhin steht zur Diskussion, ob der jeweils eine Woche nach zwei Versuchsnächten mit medikamentös induziertem Schlafdurchgeführte Leerversuch - nämlich eine Nacht mit physiologischem Schlaf - wirklich verwertbare Leerwerte in Beziehung auf die Traumzeit liefern konnte.

Da weder medikamentspezifische EEG-Veränderungen noch beweisende Konzentrationen des Hypnotikums im Blut gefunden wurden,können die Leerversuche als Ausgangswerte verwendet werden.

Die Untersuchungen wurden deshalb bei jeder Versuchsperson

zunächst mit medikamentös induzierten Schlafnächten begonnen und dann erst nach einer Woche der Leerversuch angesetzt, um die Möglichkeit zur Gewöhnung an die fremde Umgebung zu haben.
Die Ableitung des Elektrooculogrammes, des Galvanischen Hautreflexes, des Blutdruckes, des Elektrokardiogrammes, des Pulses der Arteria radialis und der Atemexkursionen zeigt, daß sich diese physiologischen Meßgrößen im Traumstadium - einer Phase vegetativer Aktivität - gegenüber den anderen Schlafstadien deutlich verändern, ohne daß nach den vorliegenden Untersuchungen eine eindeutige Änderung der Richtung und Größe der Meßwerte gefunden wurde.

Hingegen ist hervorzuheben, daß der von HILDEBRANDT (50) in seinem Verhalten beschriebene Puls-Atem-Quotient bei 65 % der Traumphasen deutlich ansteigt. HILDEBRANDT jedoch schreibt der Quotient strebe im Schlaf einer Normalisierung zu.
Dadurch zeigt sich auch im Puls-Atem-Quotient eine Aktivität im Bereich der vegetativen Funktionen während der Traumphase. Der Quotient, der im Schlaf nach einer Normalisierung tendiert, steigt während der Traumphase an.
Bis zur Entdeckung des EEG beschränkte sich die Schlafforschung auf die Aufklärung von Schlafstörungen und Beschreibung der Phänomene.
Erst die EEG-Studien deckten die Periodik des Schlafes auf und ermöglichten die Registrierung der Traumstadien.
Objektive Untersuchungsmethoden in der Schlaf- und Traumforschung zeigten die Grenzen für die Beurteilung der Wirkweise, Wirkdauer und Indikation von Schlafmitteln auf.
Von einem brauchbaren Schlafmittel sollte deshalb gefordert werden, daß es den physiologischen Schlaf induziert

oder ihn in der Wirkung imitiert. Diese Forderung wird vom Pentobarbital nicht erfüllt, da es deutlich die Traumzeit reduziert, was zu erheblichen Verhaltensstörungen führt, wie häufig beschrieben wurde. (DEMENT (24), WILKINSON (112)) Demgegenüber induziert Meprobamat einen physiologischen Schlaf und führt zu keiner Verminderung des prozentualen Anteils der Traumphasen am Gesamtschlaf.
Es konnte gezeigt werden, daß die sogenannte Entspannung nach Meprobamatgabe in einem regularisierten Alpha-Rhythmus des EEG repräsentiert wird. (DOLD, HELD, ZYSNO (26)).
Das Problem der Gewöhnung oder der Sucht liegt in medizinisch-psychologischer Sicht in der Persönlichkeitsstruktur des Individuums verankert.
Ein weiteres Postulat besteht in der raschen Metabolisierung und Elimination des Hypnotikum, damit es nicht zur Kumulation führt. (REMMER (96 - 100)).

E) ZUSAMMENFASSUNG

Unter polygraphischer Registrierung wurde der Einfluß von Meprobamat und Pentobarbital auf den paradoxen Schlaf (= Traumstadien) untersucht.

5 männliche Normalpersonen im Alter zwischen 18 und 25 Jahren schliefen mit 10 mg/kg Meprobamat, 7 Versuchspersonen mit 4 mg/kg Pentobarbital in einer Infusion von 250 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Es wurden jeweils 3 medikamentöse und 1 Normalnacht abgeleitet. Vor, während und nach den medikamentösen Nächten wurde in 3- beziehungsweise 6-stündigen Abständen Venenblut zur Konzentrationsbestimmung entnommen.

Der Großteil an paradoxem Schlaf trat in beiden Versuchsreihen in der zweiten Hälfte der Nacht nach der 4. Schlafstunde auf. Die Traumphasen hatten eine Länge zwischen 5 und 30 Minuten, vereinzelt bis 40 Minuten.

Unter Pentobarbital betrug der Anteil der Traumphasen an der Gesamtschlafzeit 3,1 % gegenüber 6,4 % in den medikamentfreien Kontrollnächten. Unter Meprobamat sind 3,4 % der Gesamtschlafzeit Traumphasen, bei einem Anteil von 3,7 % Traumphasen in den medikamentfreien Kontrollnächten.

Unter Pentobarbital traten gehäuft sogenannte "abortive Traumstadien" auf mit dem typisch desynchronisierten EEG und dem charakteristischen Verhalten von Blutdruck, Puls, Atmung, Schweißsekretion und Muskeltonus, jedoch ohne die typischen schnellen horizontalen Augenbewegungen (rapid-eye-movements), wie sie bei einem normalen Traumstadium auftreten.

Unter der polygraphischen Ableitung zeigten sich im paradoxen Schlaf (= Traumstadium) gegenüber den anderen Schlafstadien deutliche Veränderungen des Muskeltonus, der Schweißsekretion, des Blutdruckes, der Puls- und der

Atemfrequenz. Besonders fiel dabei auf, daß 65 % der Traumstadien mit einem Anstieg des Puls-Atem-Quotienten einhergehen.

F) ANHANG: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER VERSUCHSNÄCHTE

Erläuterung der graphischen Darstellung

Die graphische Darstellung einer Versuchsnacht zeigt auf einem Blatt übersichtlich zusammengefaßt die Auswertung aller Ableitungen die während dieser Nacht vorgenommen wurden. Außerdem enthält sie Aufzeichnungen über Körperbewegungen, Unruhe oder Aufwachen der Versuchsperson, den Zeitpunkt der Blutentnahmen und die genaue Einlaufzeit der Infusionen.

Zeitmarkierung (t)

In der Mitte der Darstellung ist die Zeit in Stunden abgetragen. Konnte aus irgend einem Grund nicht abgeleitet werden, so ist das durch schwarze Querbalken in dieser Zeile angedeutet.

PROTOKOLL

Angaben über Blutentnahmen, Verhalten der Versuchsperson u.s.w. sind in der ersten Zeile aufgetragen.

EEG - Schlafstadien (A-E)

In den nächsten Zeilen sind die einzelnen Stadien des Schlaf-EEG (A,B,C,D,E) aufgezeichnet.
Die Traumstadien (B-Stadium mit rapid-eye-movement) sind zwischen Stadium A und B als REM eingeordnet und als schraffierte Balken abgehoben.

Schnelle Augenbewegungen (REM)

In der auf die Schlafstadien des EEG folgenden Zeile sind als REM (rapid-eye-movements) die schnellen horizontalen Augenbewegungen als schraffierte Querbalken eingetragen.

Große Körperbewegungen (GKB)

Die folgende Zeile enthält die kleinen und mittelgroßen Körperbewegungen sowie vollständige Körperdrehungen als große, mittlere und kleine senkrecht stehende Balken aufgetragen.

Galvanischer Hautreflex (GHR)

Annähernd quantitativ ist in der nächsten Zeile der galvanische Hautreflex dargestellt. Für 10 deutliche Ausschläge in 10 Minuten wurde die Marke 1 mm über die Null-Linie gehoben.
Die nächste Zeile enthält die schon oben erwähnte Zeitmarkierung.

Blutdruck (RR)

Aus den senkrechten Balken, deren oberes Anteil den systolischen und deren unteres Anteil den diastolischen Wert für den Blutdruck angibt, ist die Blutdruckamplitude ersichtlich. Gemessen wurde unter Berücksichtigung eines Weckeffektes im Einschlafstadium alle 10 Minuten.

Elektrokardiogramm (EKG)

Die nächste Zeile enthält für jeweils 10 Minuten den Durchschnittswert der Herzfrequenz. Die Zick-Zack-Linie zwischen zwei Werten besagt, daß stärkere Frequenzschwankungen aufgetreten sind.

Atem- und Pulsfrequenz (A,P)

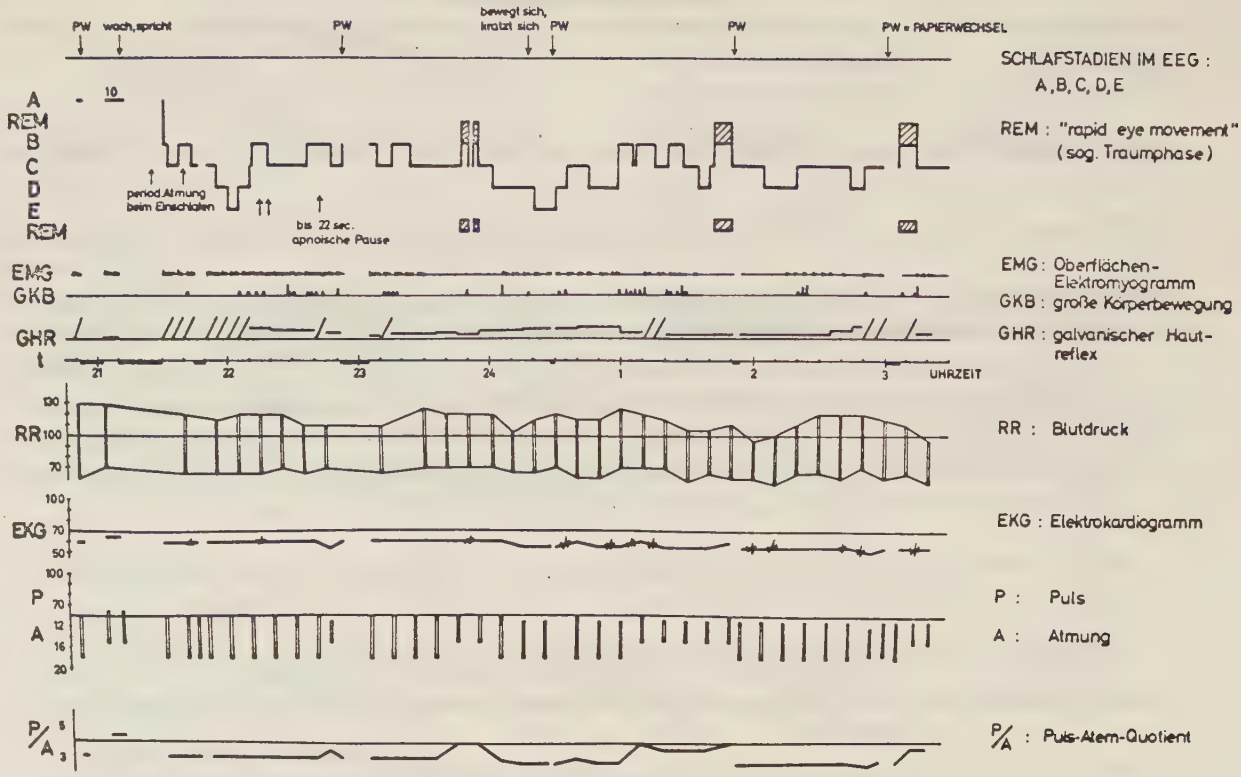
In der Folge sind von einer gemeinsamen Null-Linie ausgehend die Pulsfrequenz nach oben und die Atemfrequenz nach unten aufgetragen.

Puls - Atem - Quotient (P/A)

Die letzte Zeile zeigt den aus den Werten der Zeile für Puls und Atmung errechneten Quotienten aus Puls- und Atemfrequenz.

POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

Ha., M., 24 J., 5.5.66 (normaler Proband)



SCHLAFSTADIEN IM EEG:
A, B, C, D, E

REM: "rapid eye movement" (sog. Traumphase)

EMG: Oberflächen-Elektromyogramm

GKB: große Körperbewegung

GHR: galvanischer Hautreflex

RR: Blutdruck

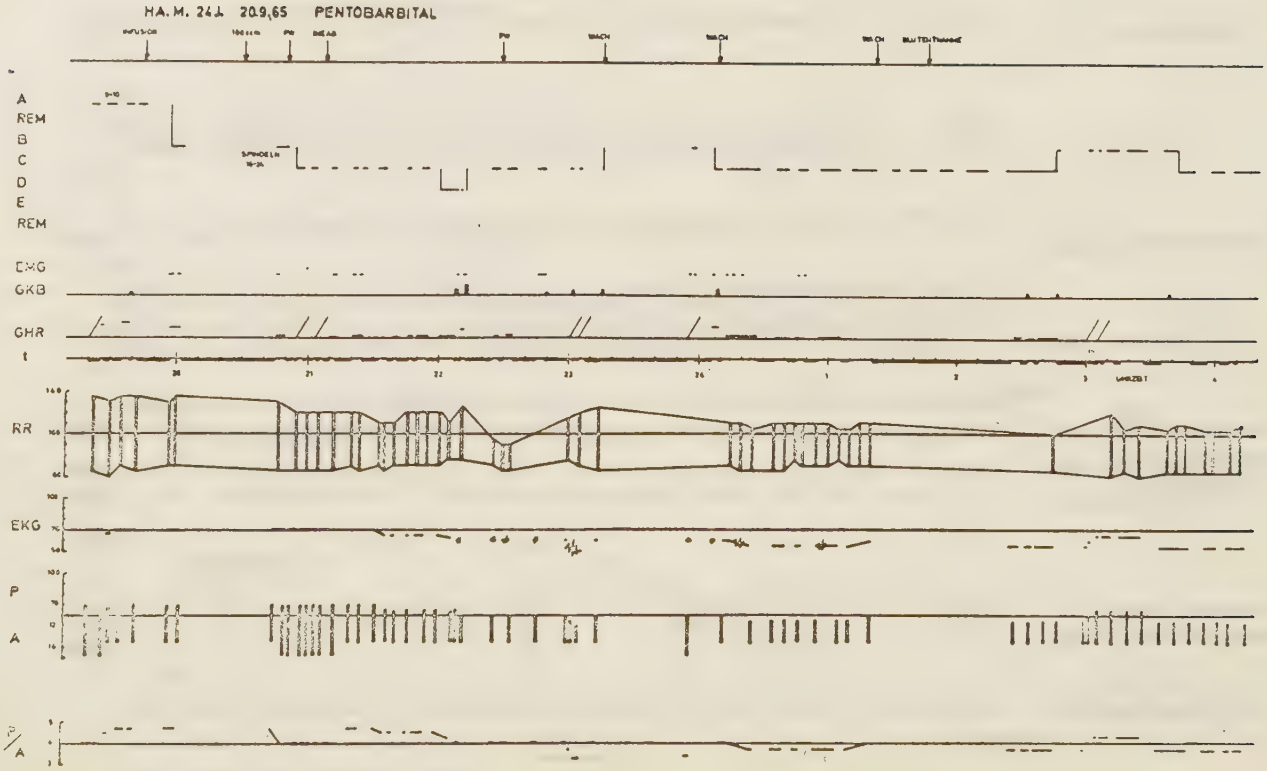
EKG: Elektrokardiogramm

P: Puls

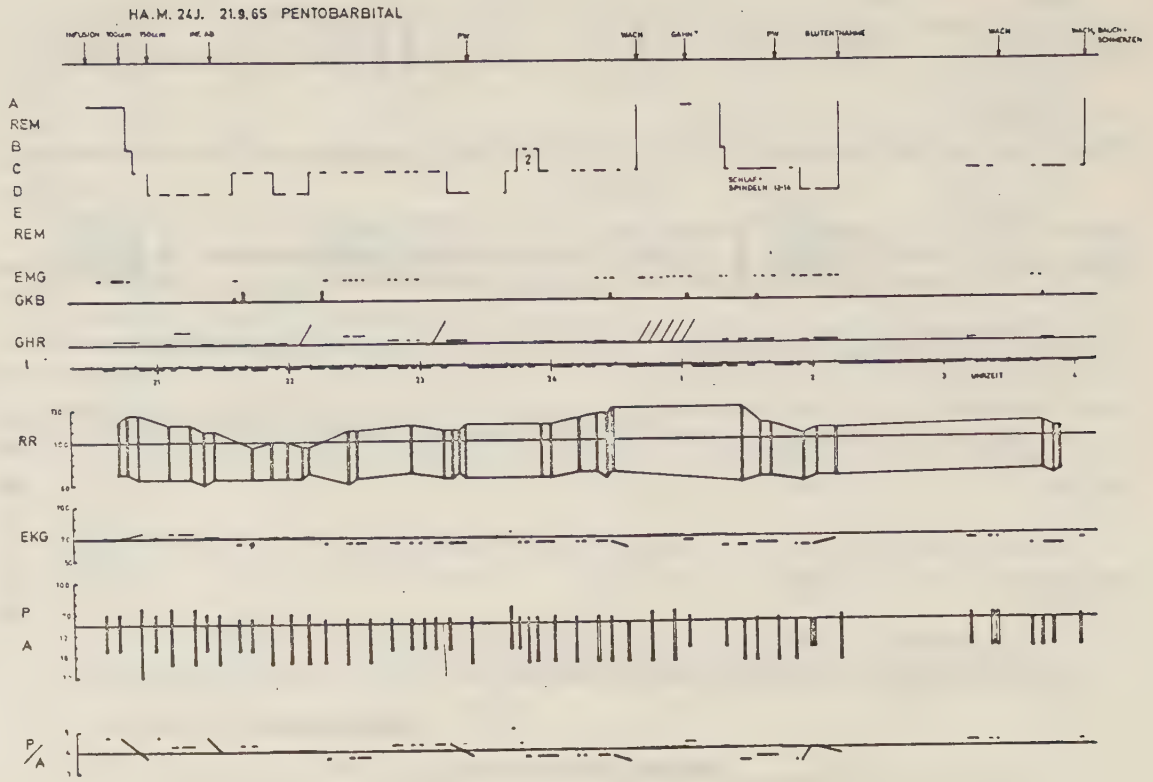
A: Atmung

P/A: Puls-Atem-Quotient

POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

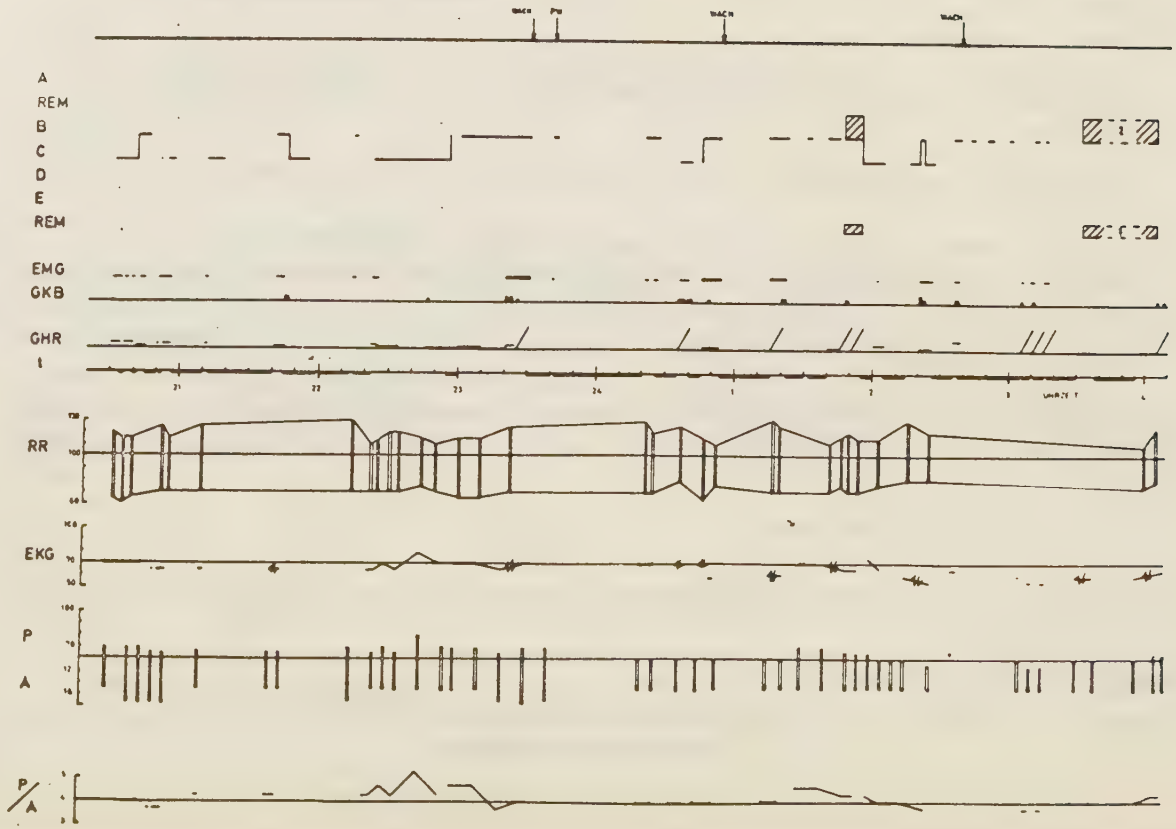


POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



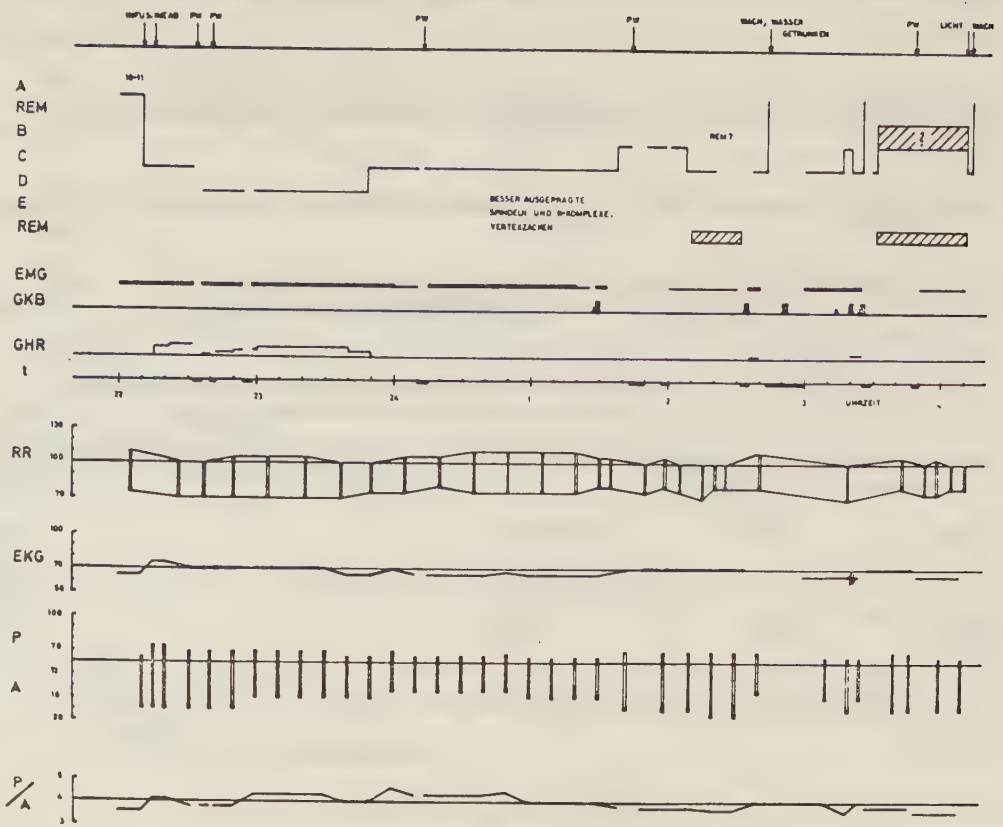
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

HA. M. 24 J. 16.2.66 NORMALER PROBAND

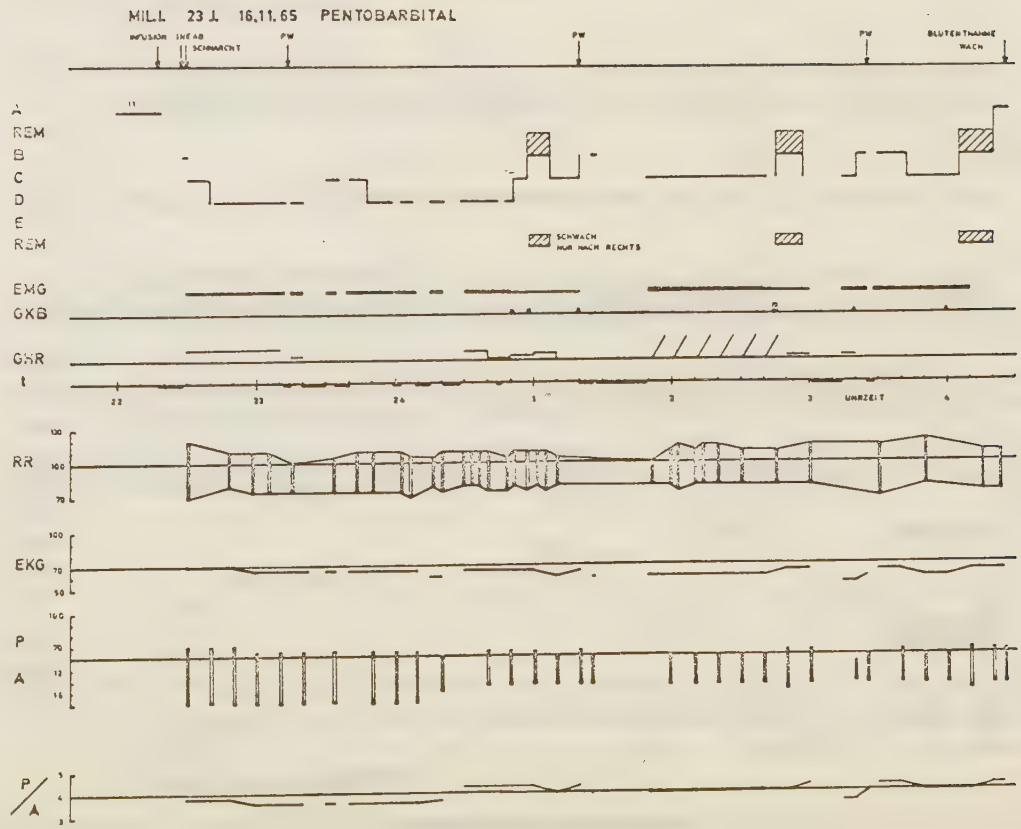


POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

MIL.I. 23 J. 16.11.65 PENTOBARBITAL

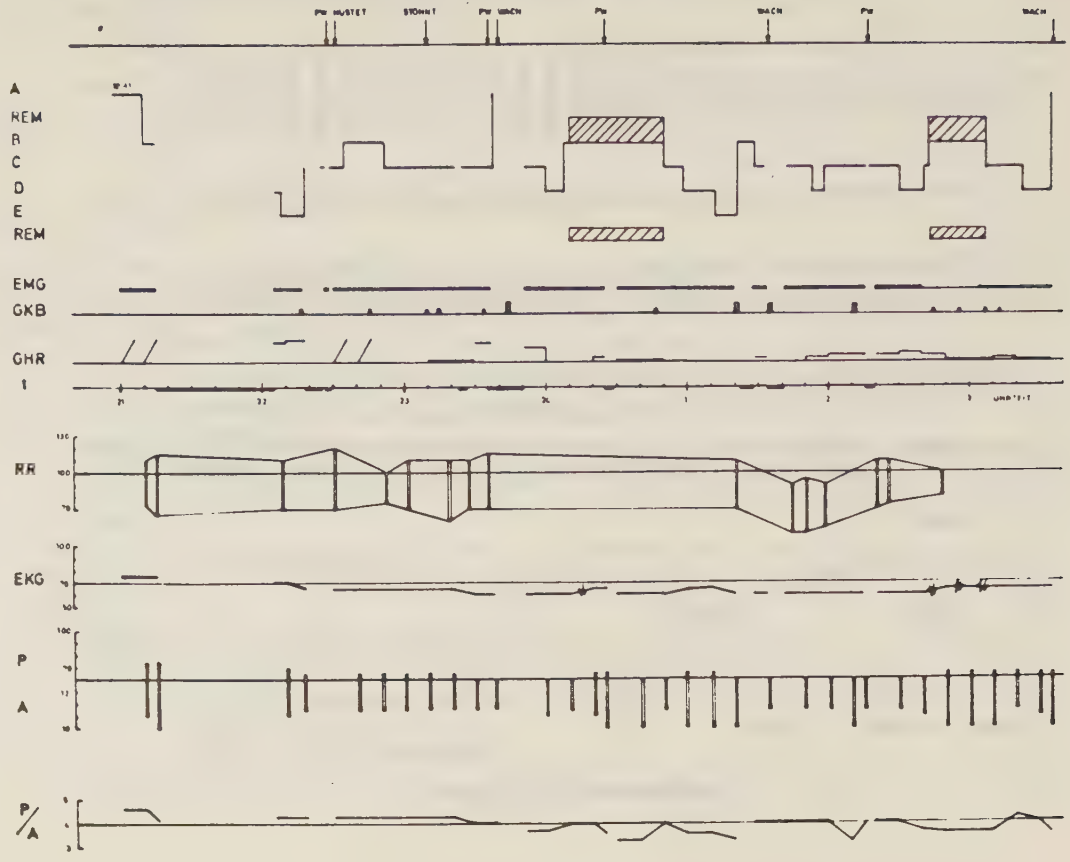


POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



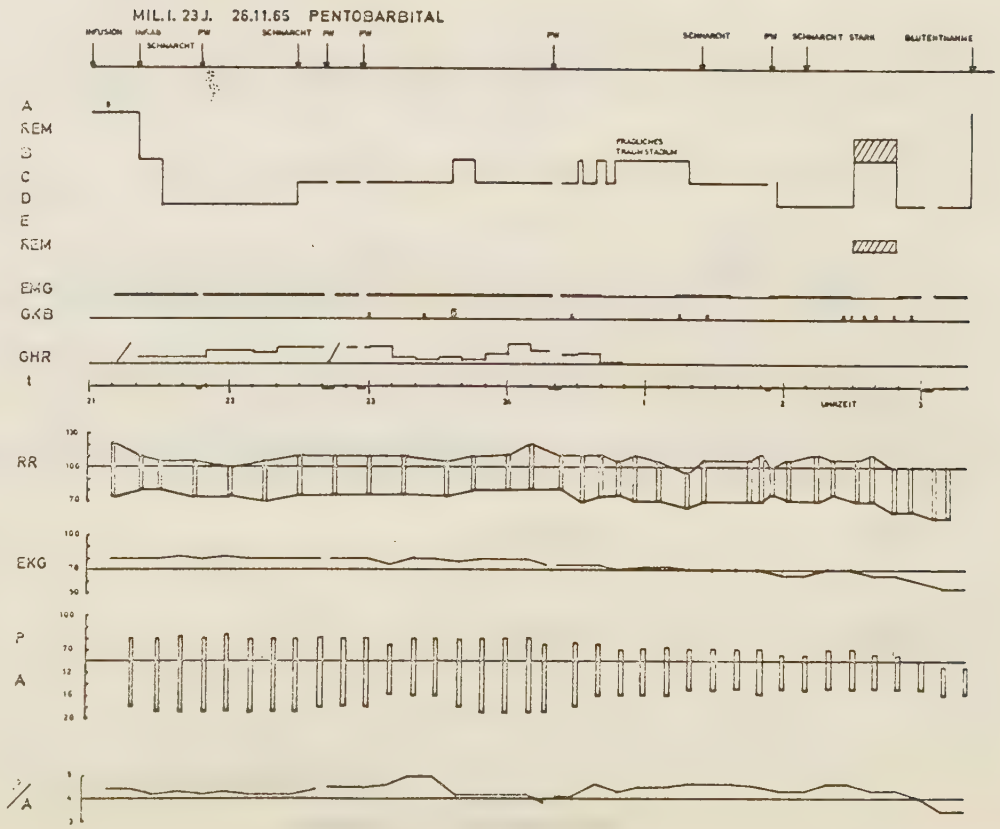
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

MIL. I. 23 J. 25.11.65 NORMALER PROBAND

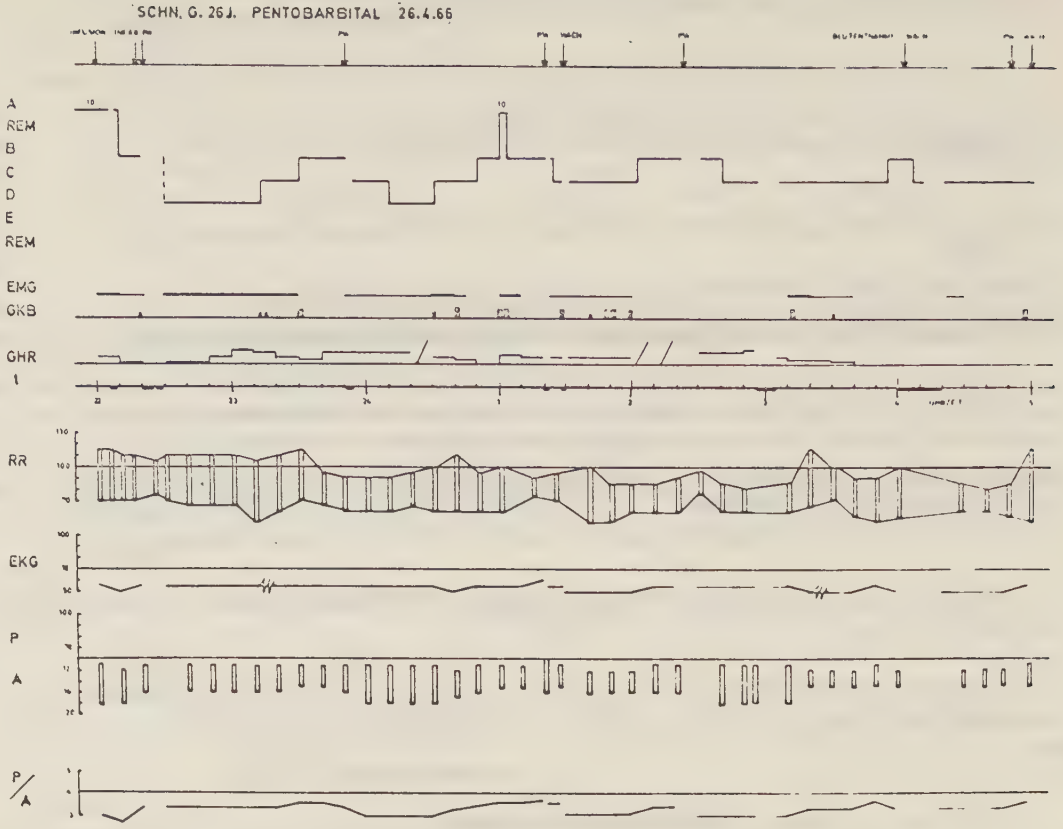


POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

MIL. I. 23 J. 26.11.65 PENTOBARBITAL

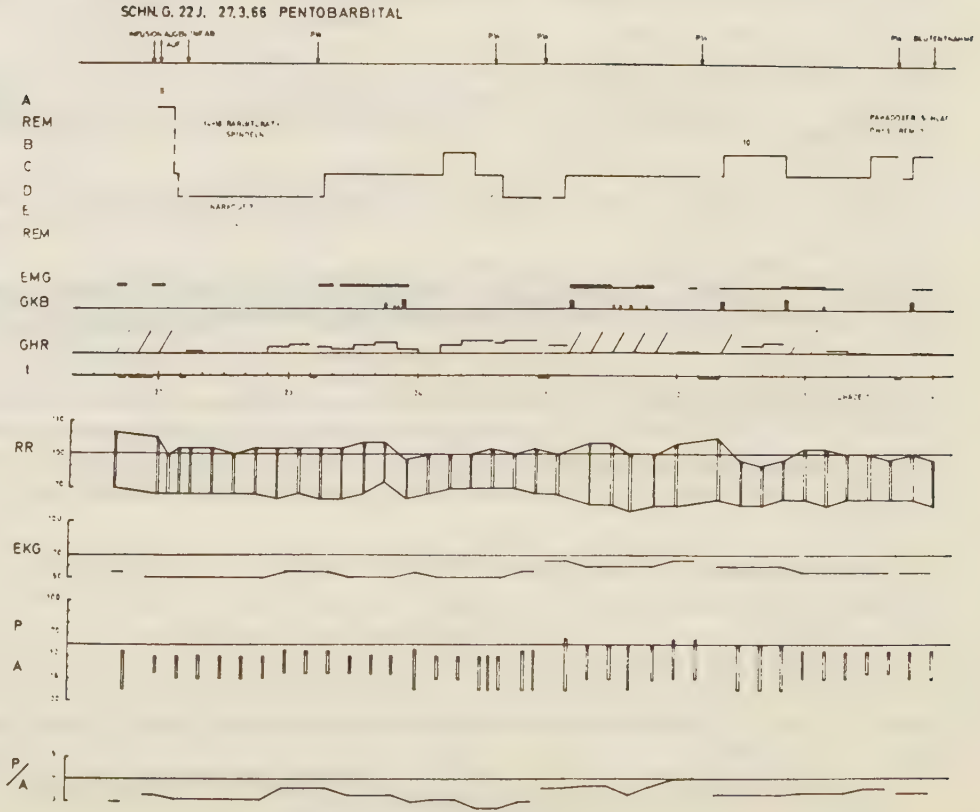


POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

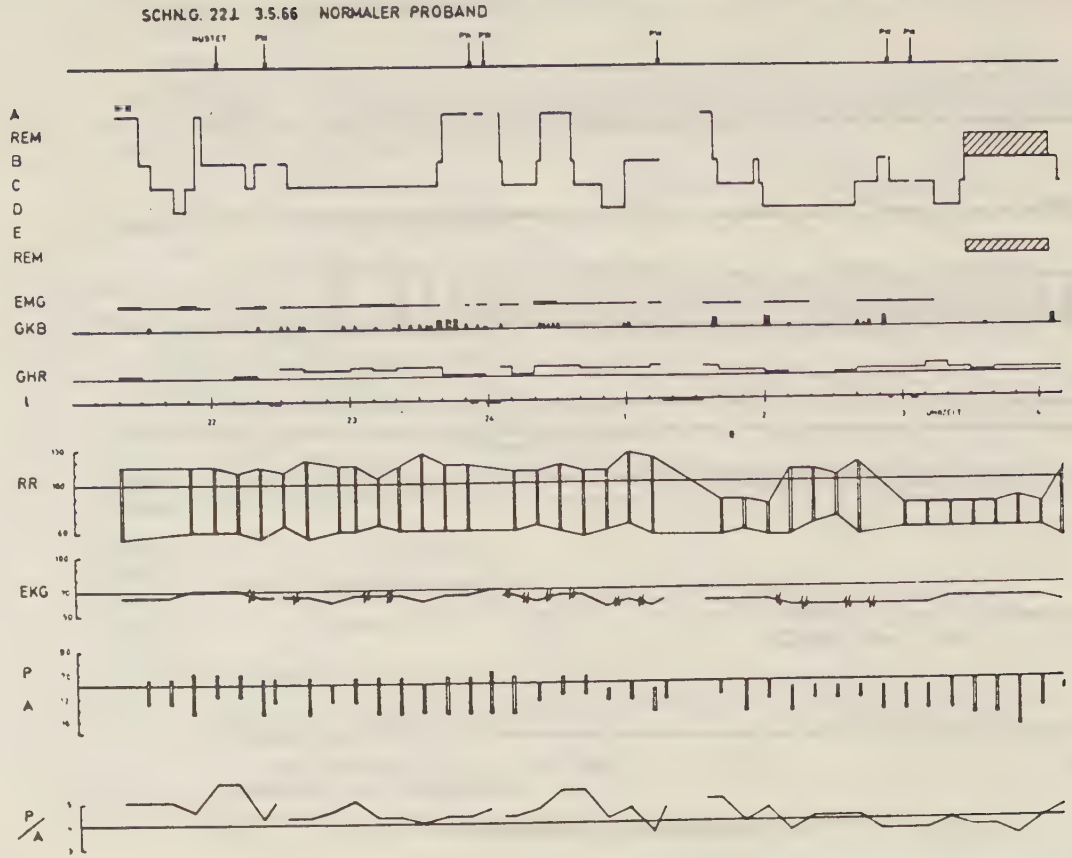


POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

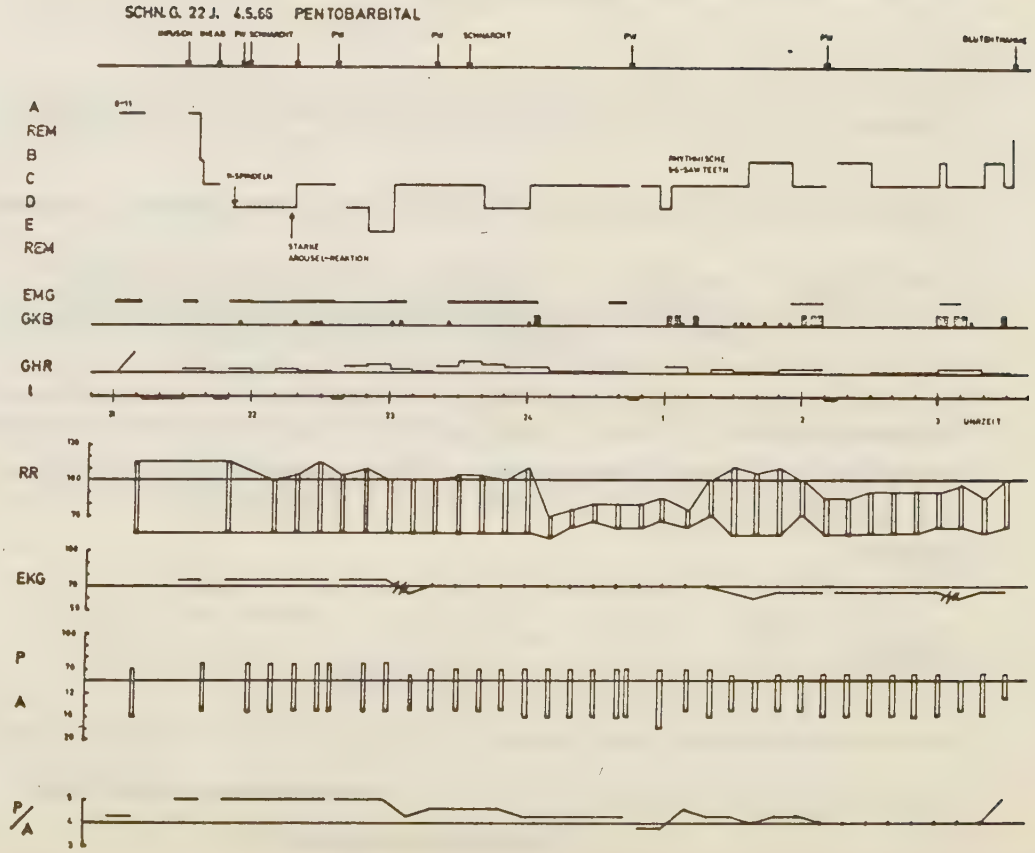
SCHN. G. 22 J. 27.3.66 PENTOBARBITAL



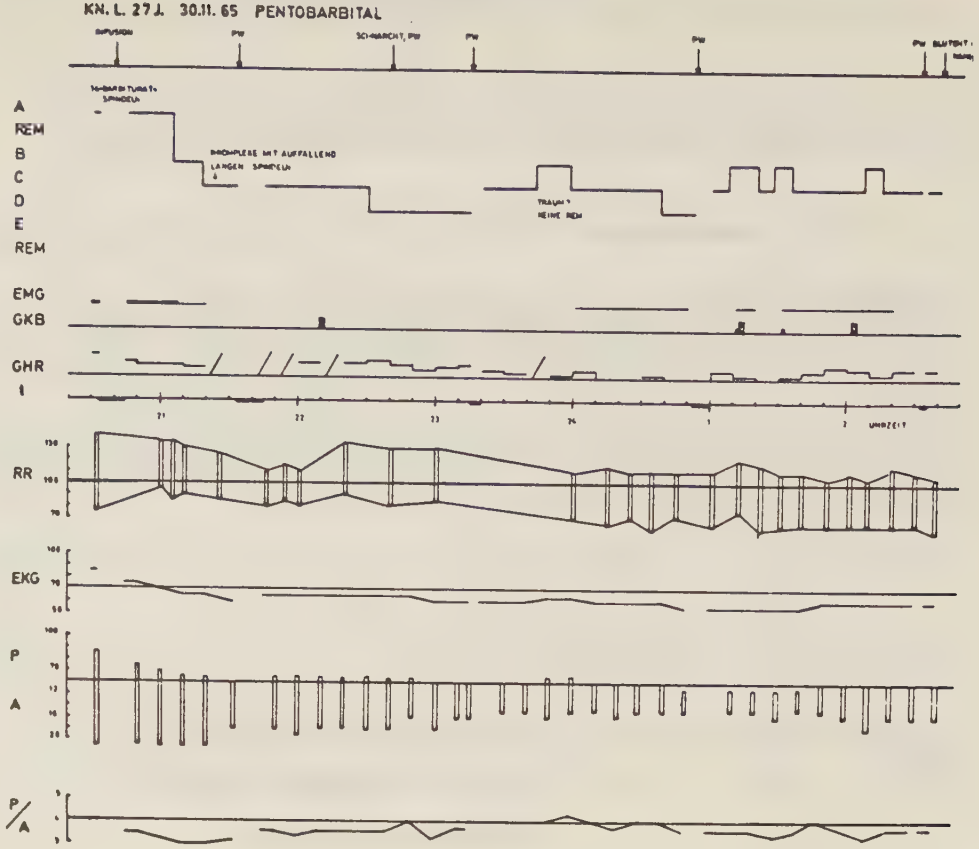
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

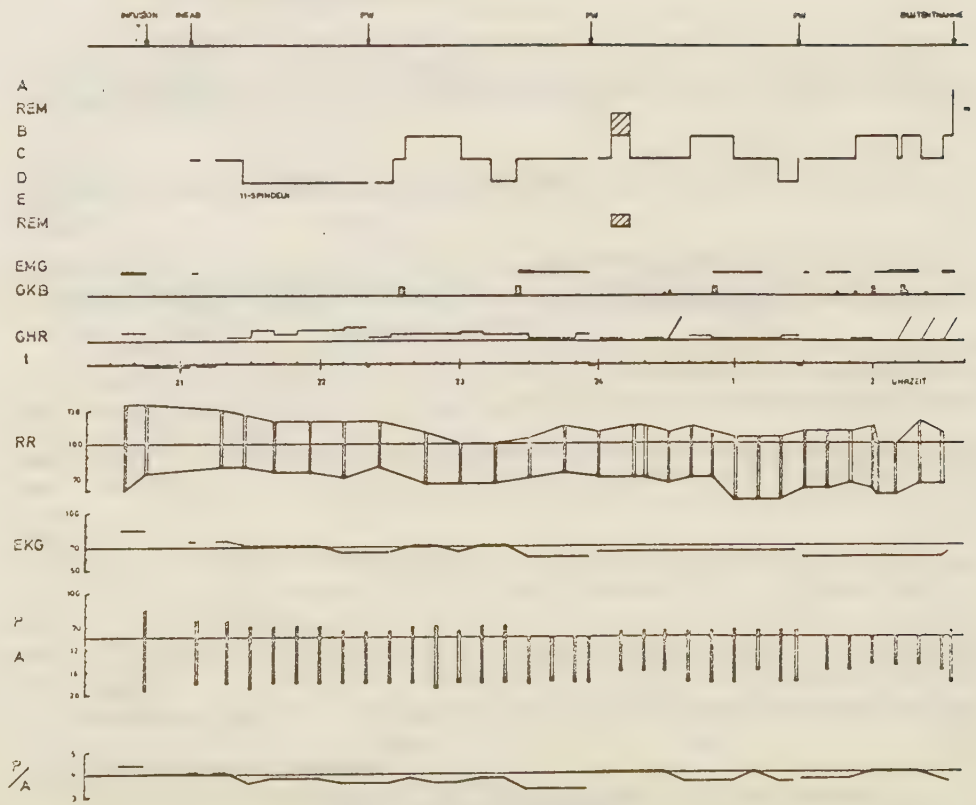


POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



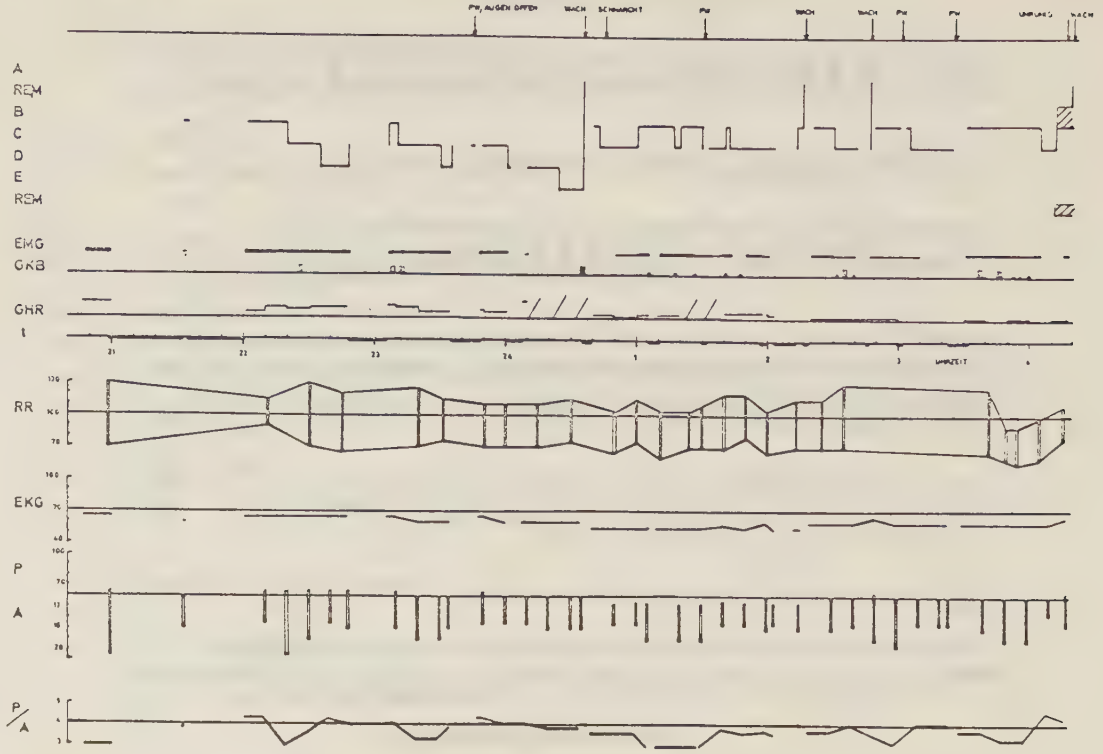
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

KN. L. 27J. 1.12.65 PENTOBARBITAL

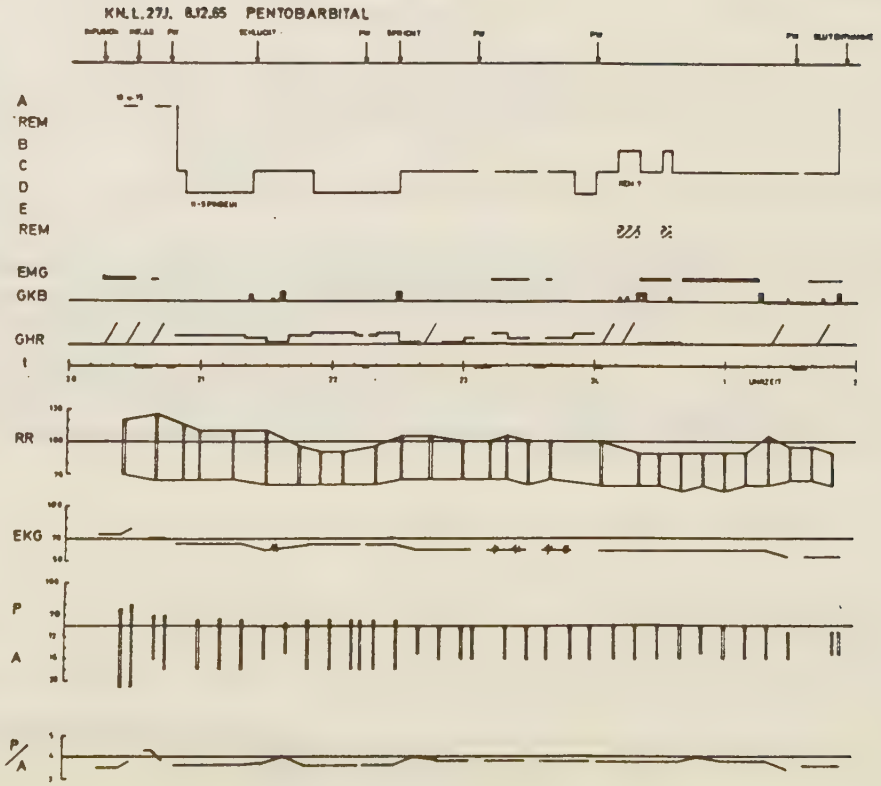


POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

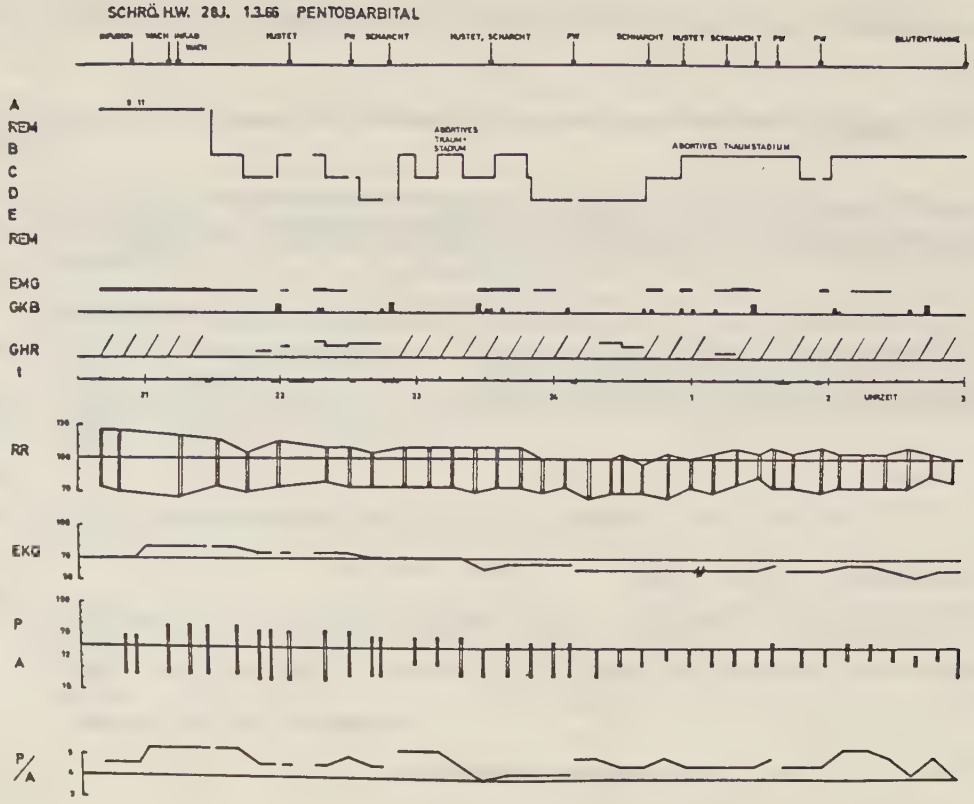
KN. L. 27.1 7.12.65 NORMALER PROBAND



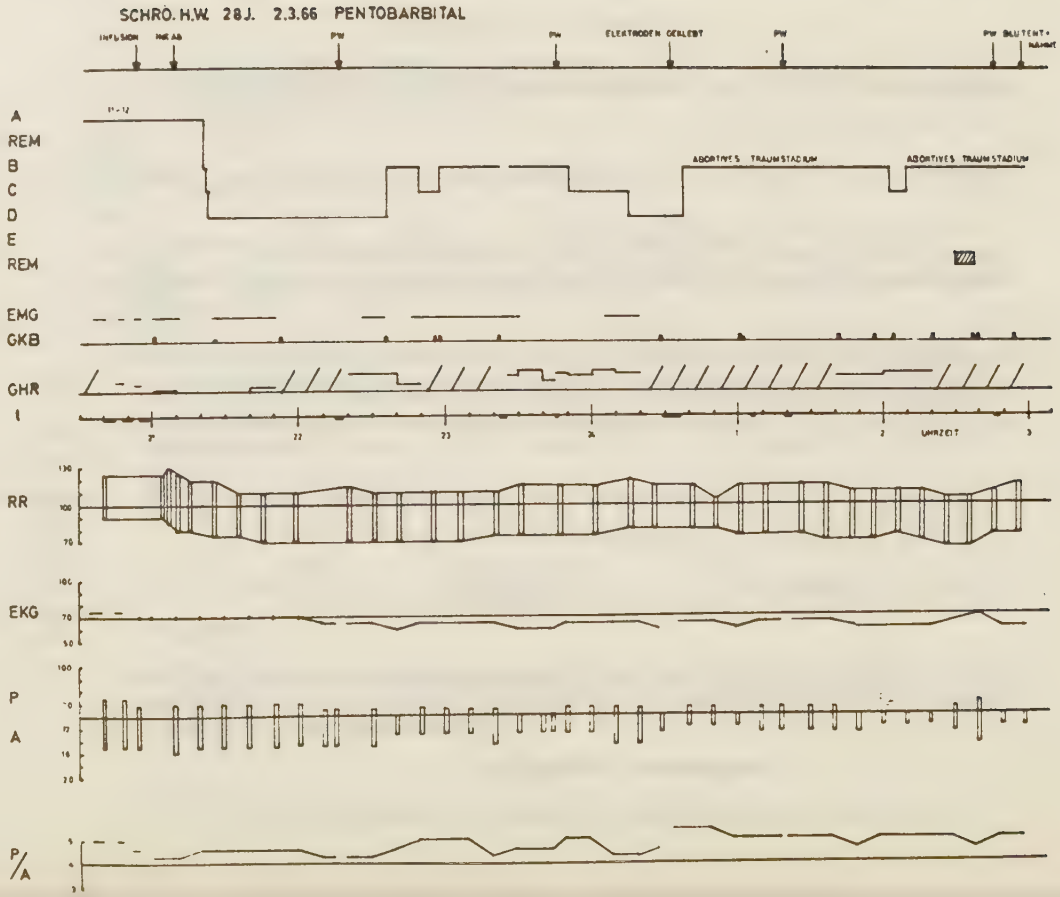
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

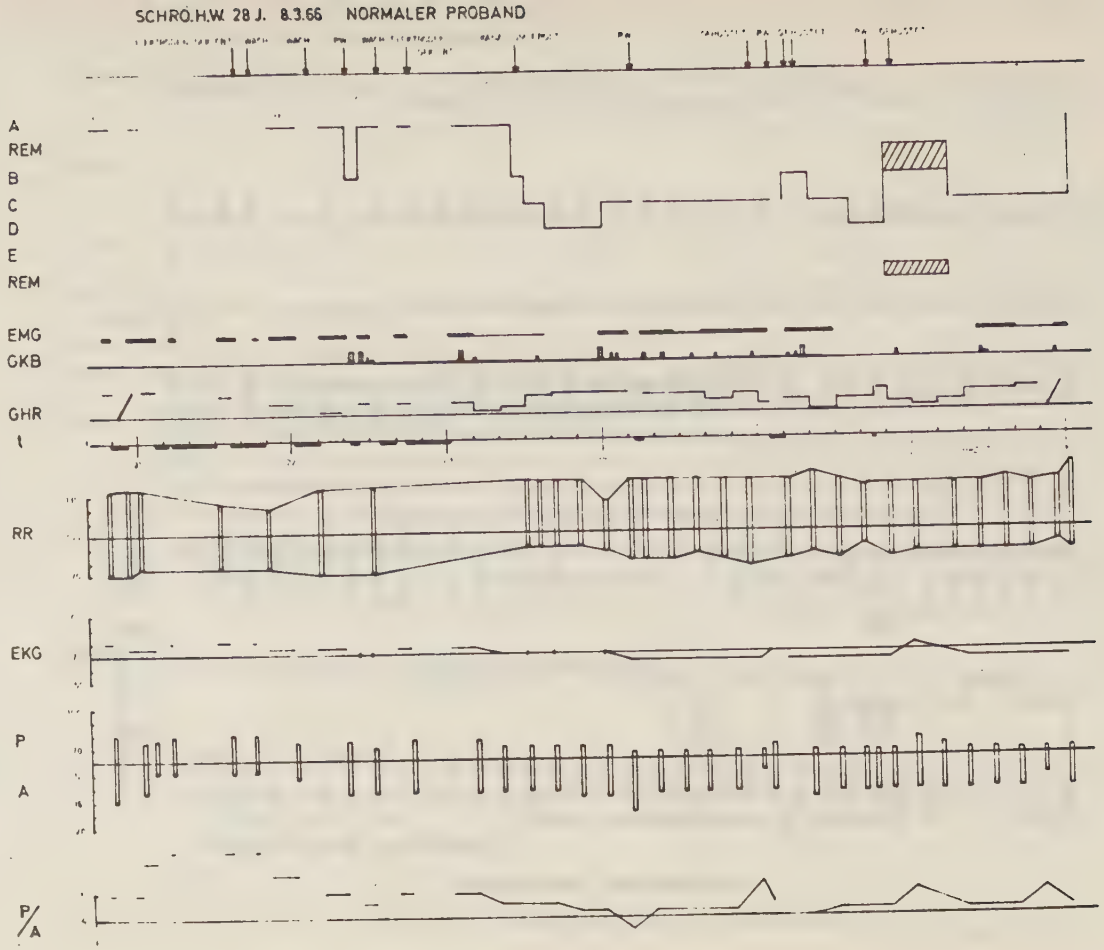


POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

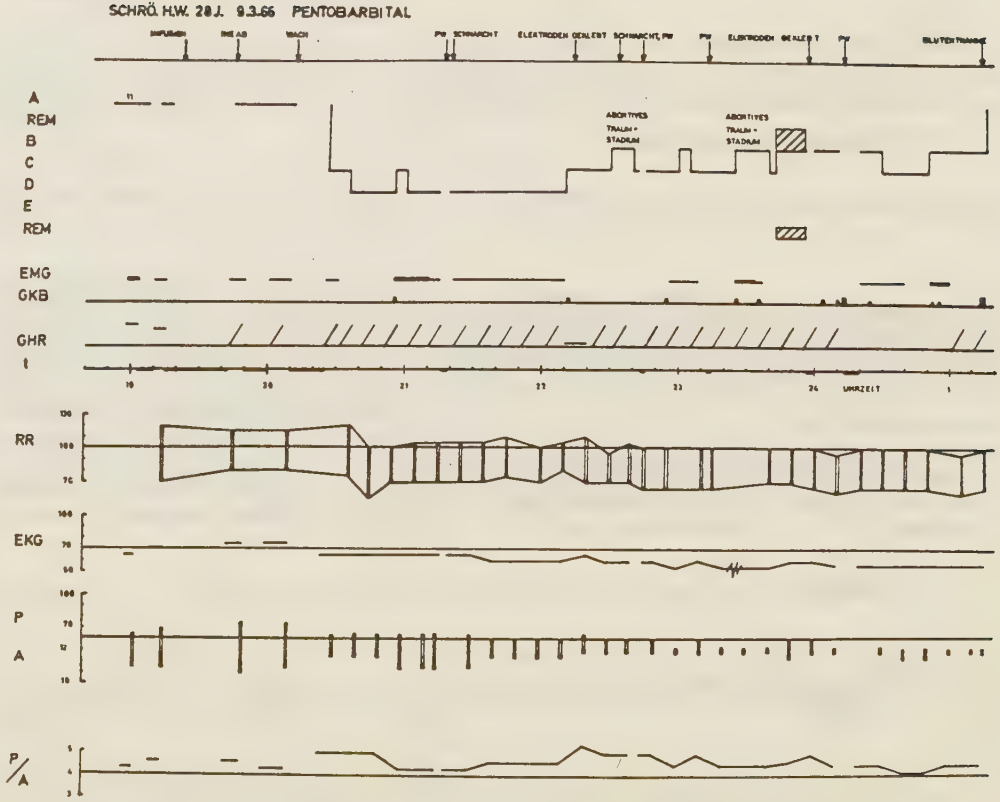


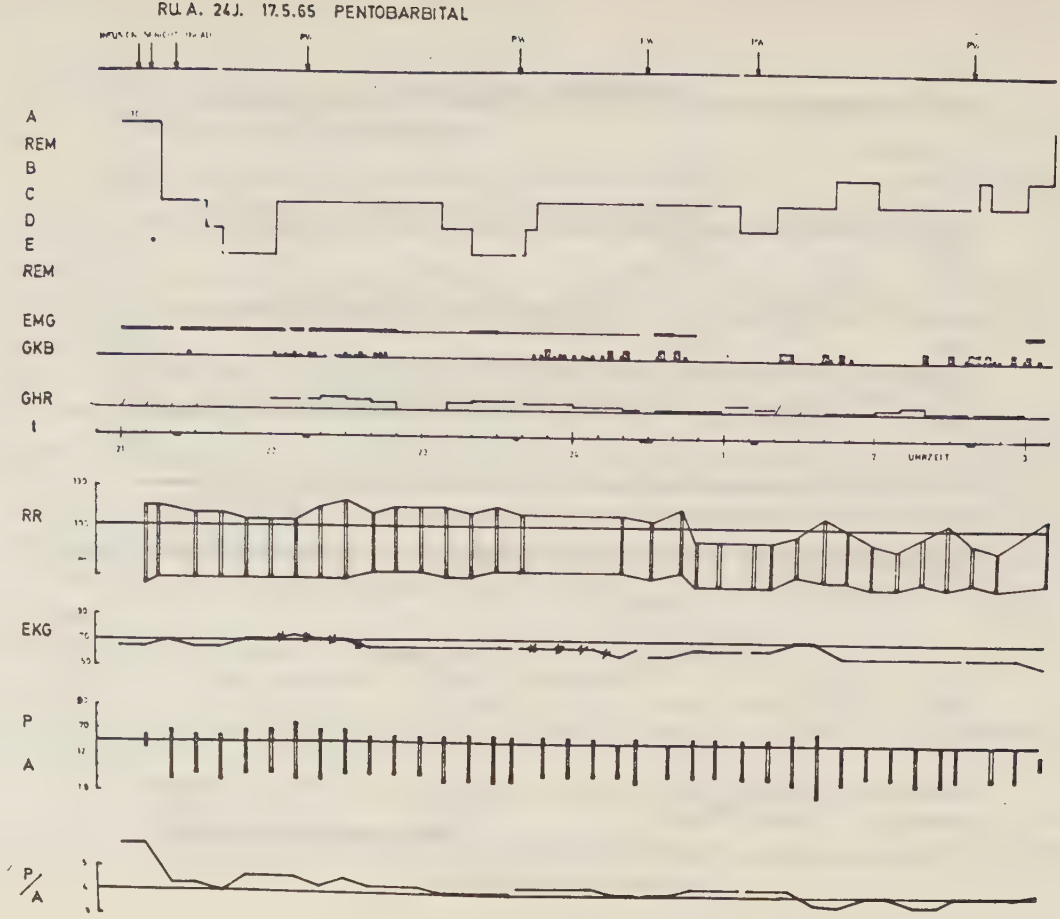
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



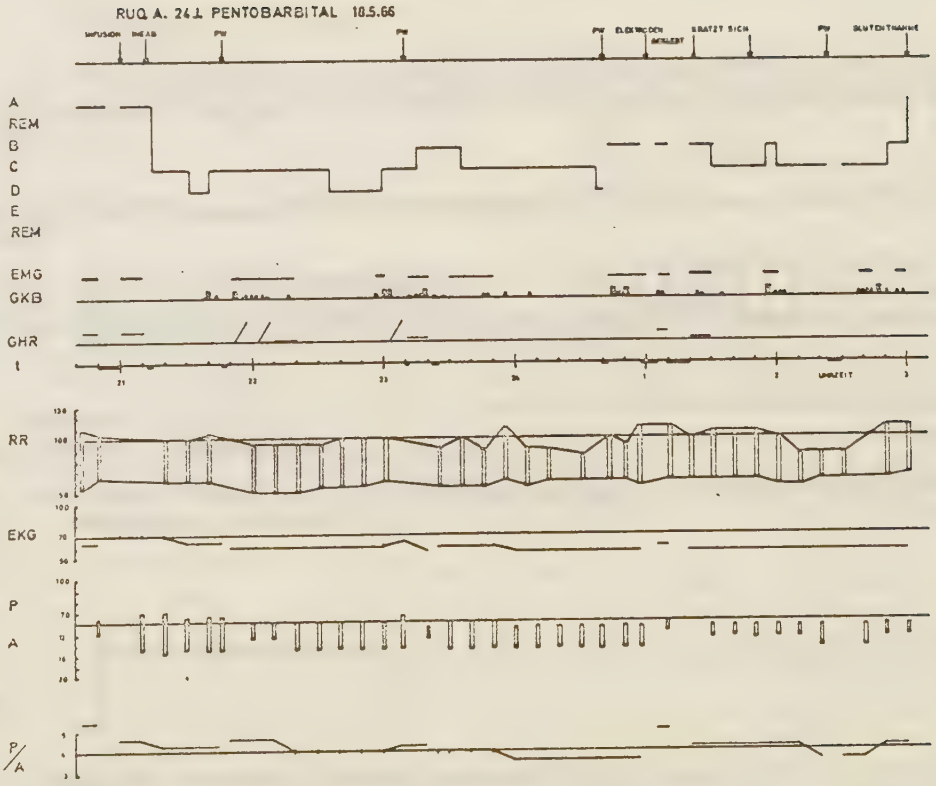

SCHRÖ.H.W 28 J. 8.3.66 NORMALER PROBAND
A
REM
B
C
D
E
REM
EMG
GKB
GHR
t
RR
EKG
P
A
P/A

POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

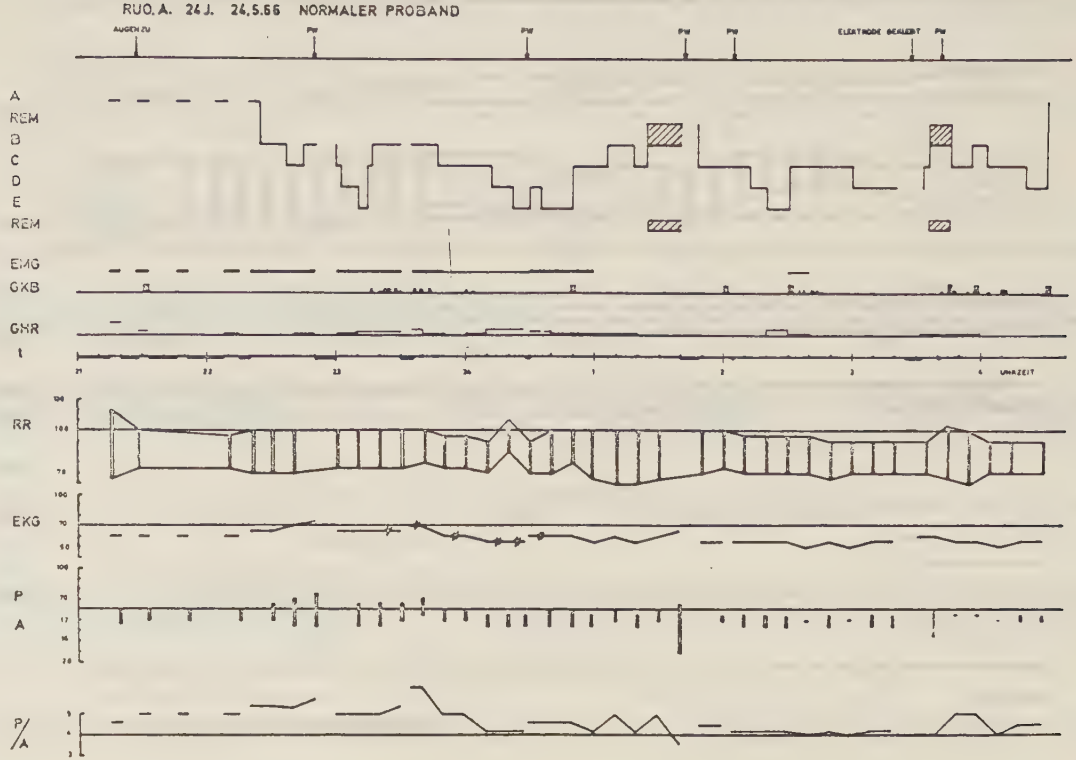


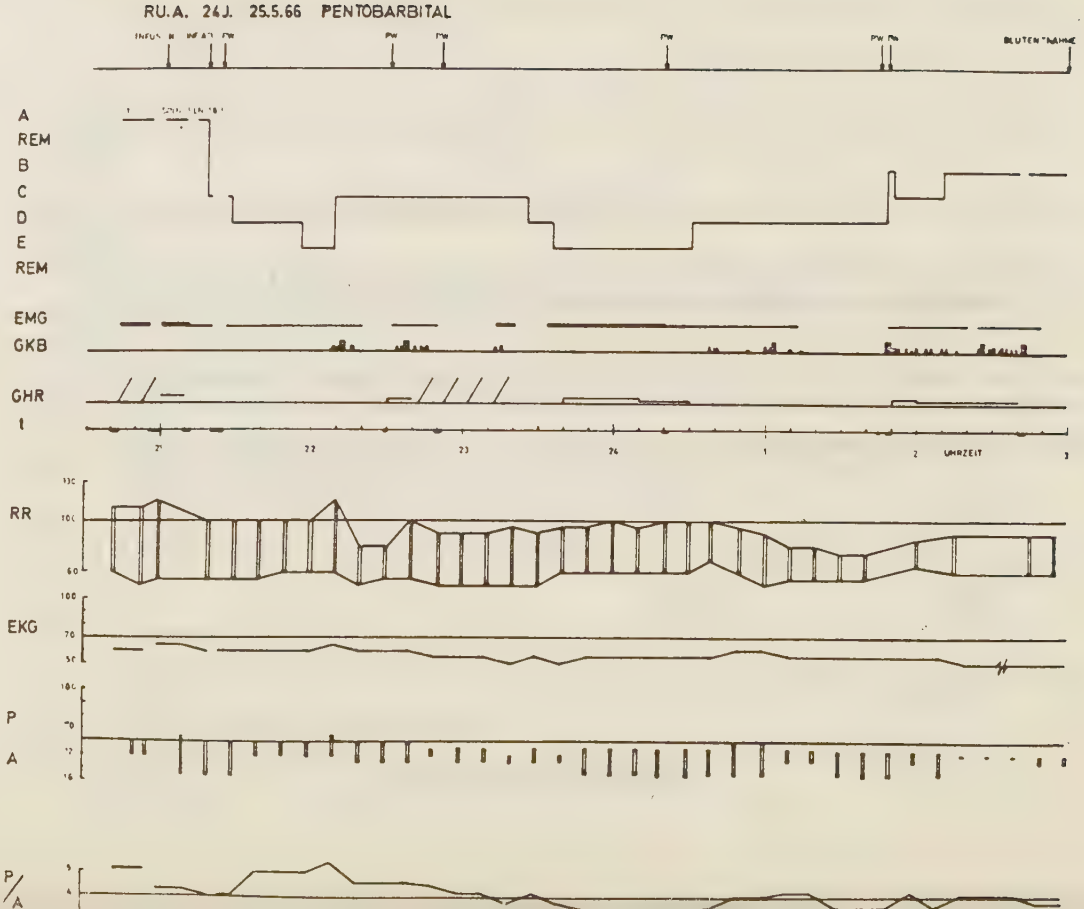

RU. A. 24J. 17.5.65 PENTOBARBITAL
A
REM
B
C
D
E
REM
EMG
GKB
GHR
t
UHRZEIT
RR
EKG
P
A
P/A

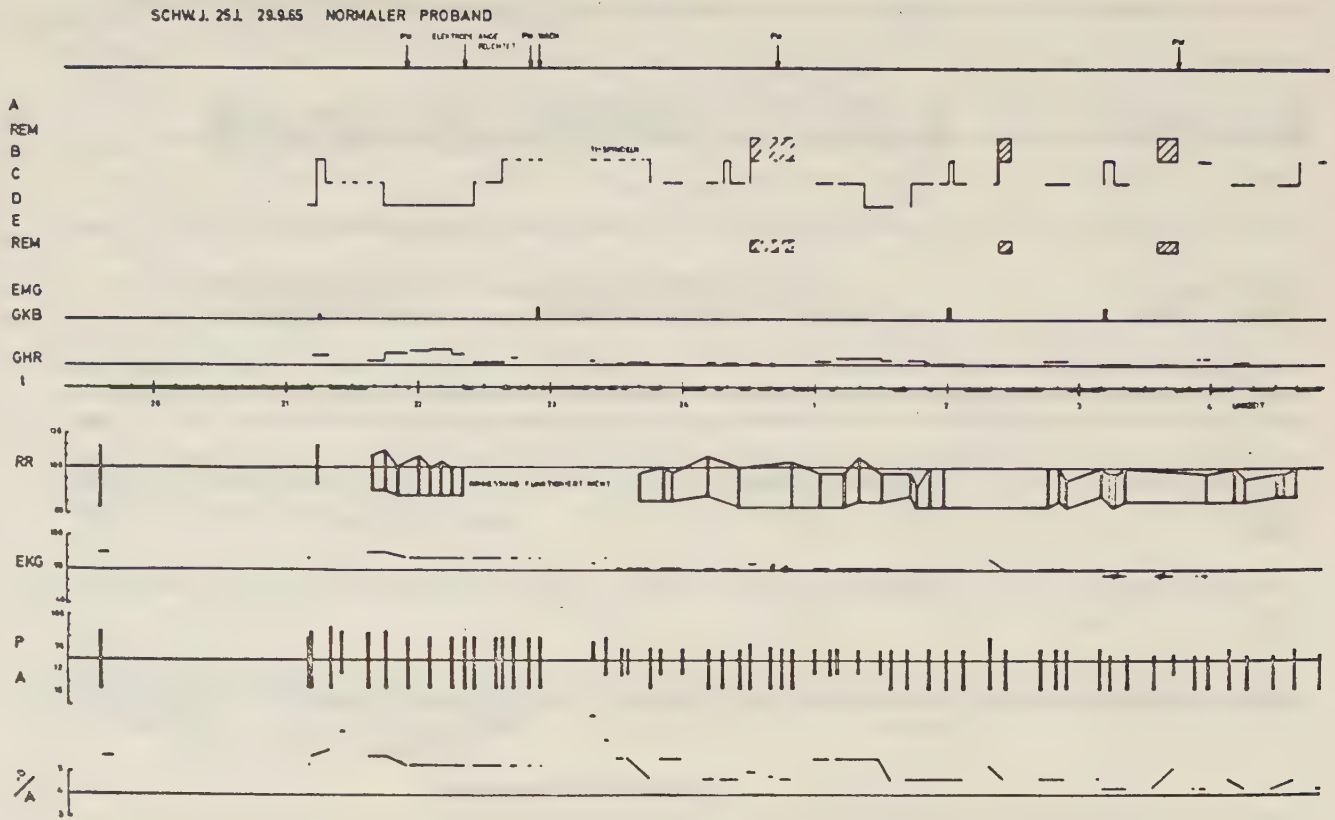
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



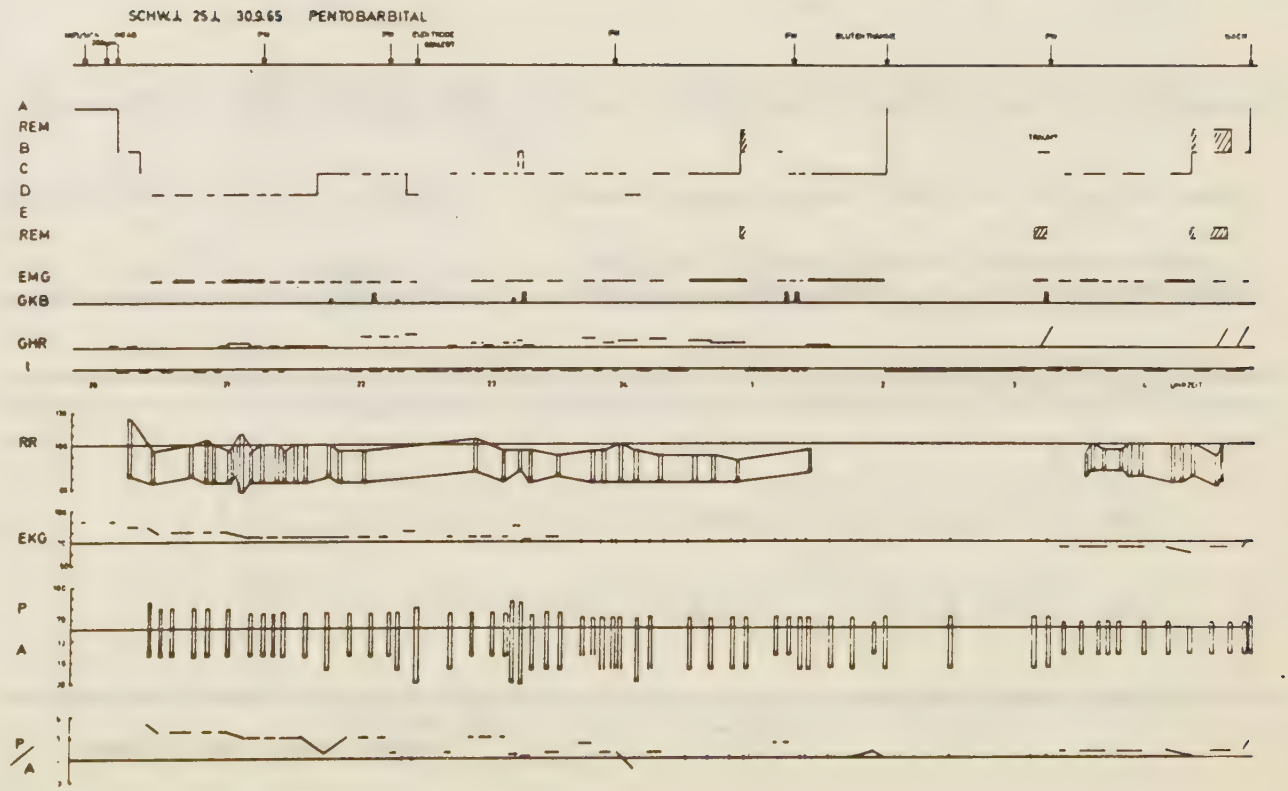
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



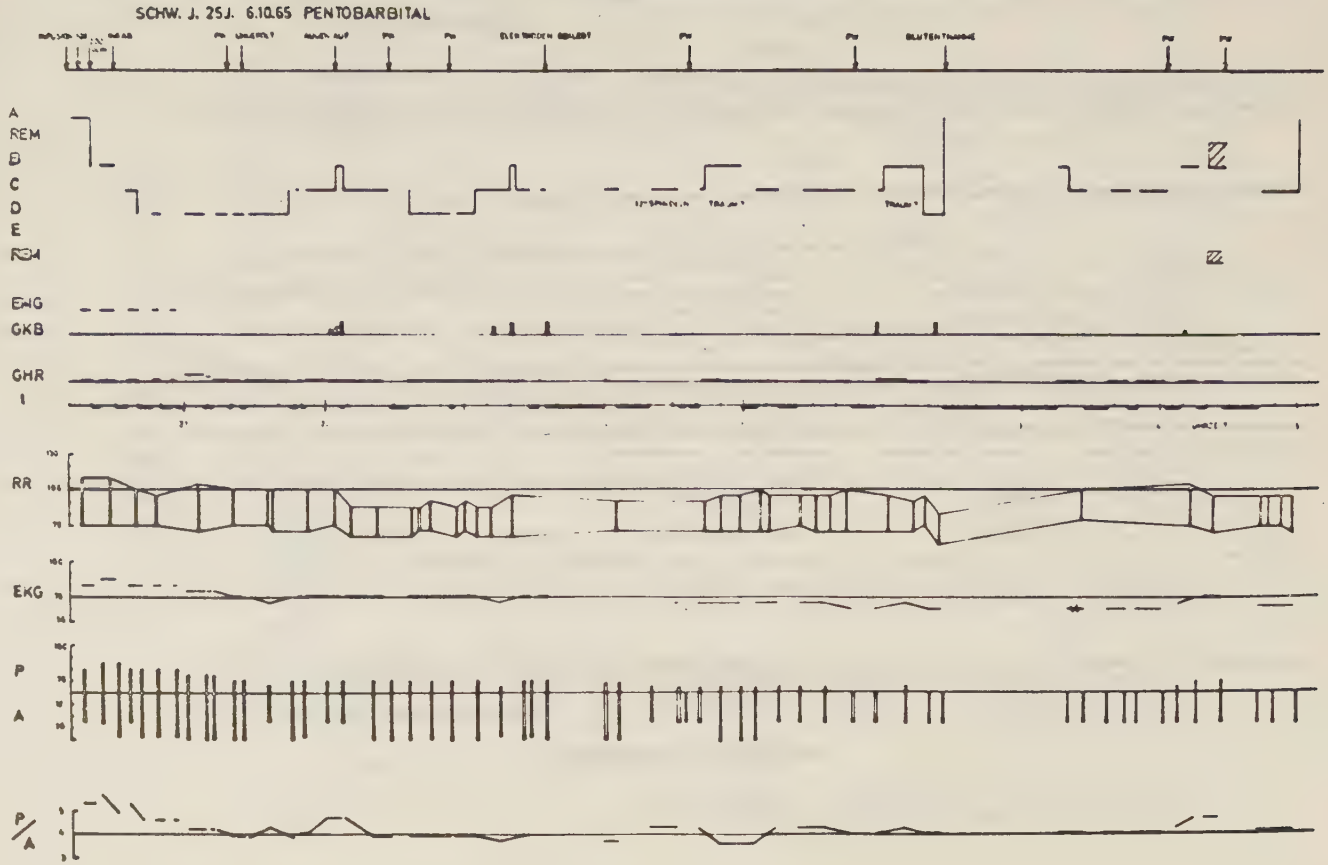

RU.A. 24J. 25.5.66 PENTOBARBITAL
A
REM
B
C
D
E
REM
EMG
GKB
GHR
t
UHRZEIT
RR
EKG
P
A
P/A


SCHW.J. 25.J. 29.9.65 NORMALER PROBAND
A
REM
B
C
D
E
REM
EMG
GKB
GHR
RR
EKG
P
A
P
A

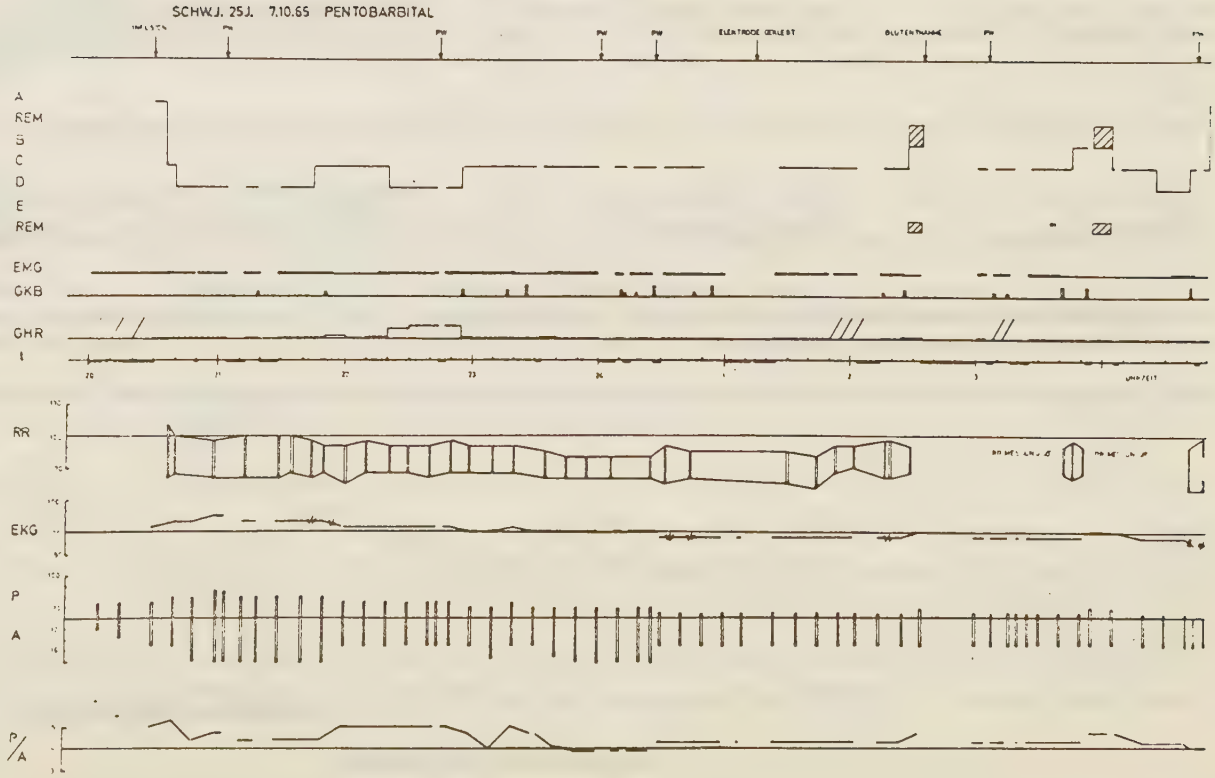
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



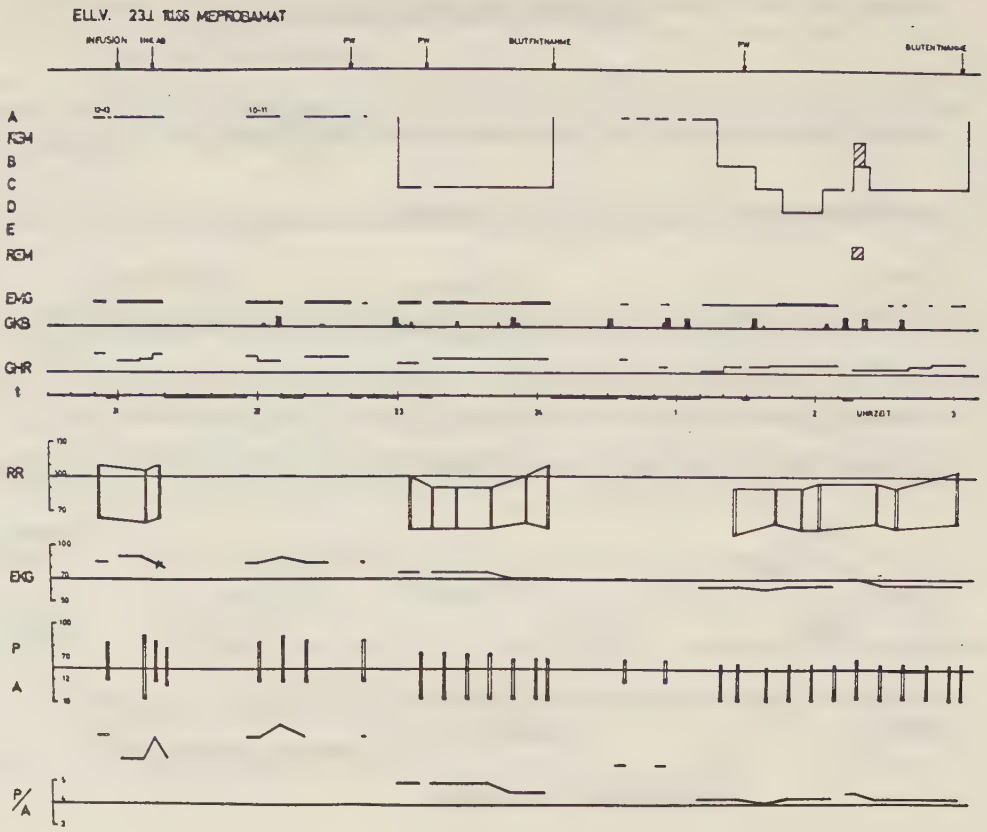
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

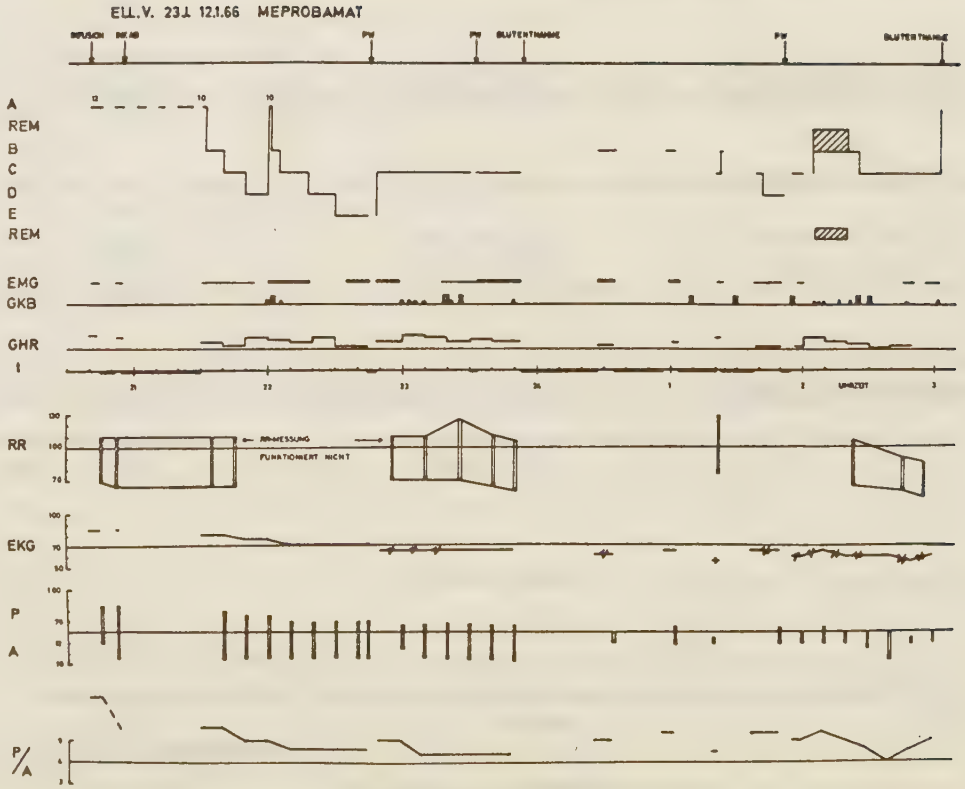


POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



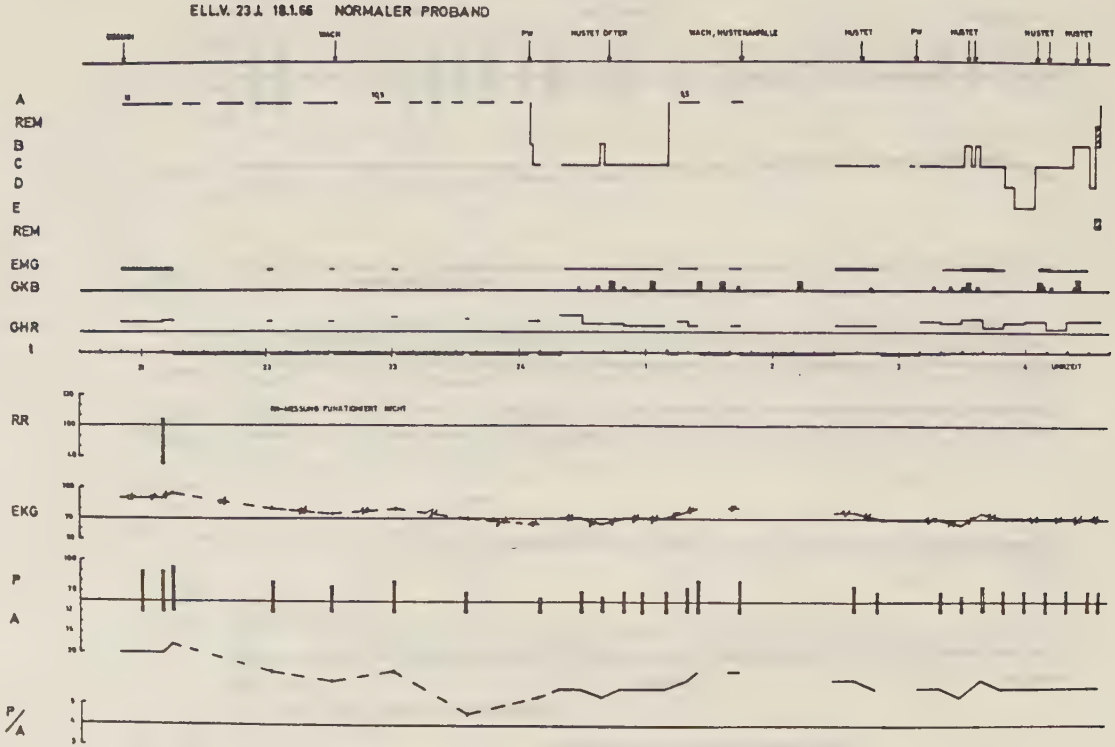
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

ELL.V. 23J 12.1.66 MEPROBAMAT



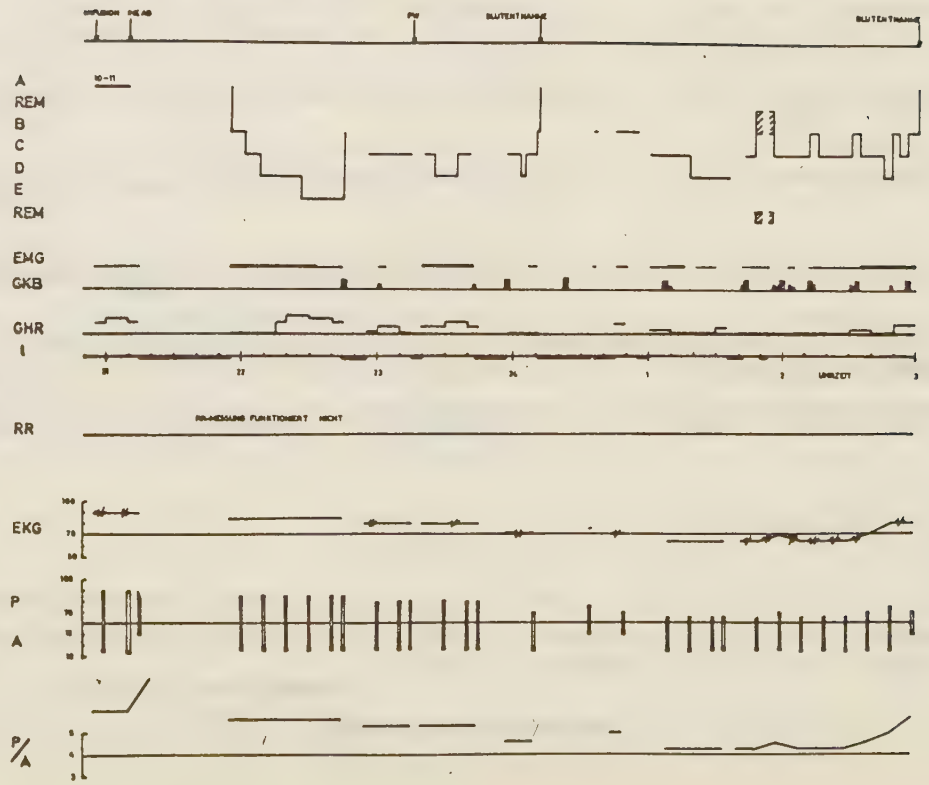
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

ELL.V. 23 J. 18.1.66 NORMALER PROBAND



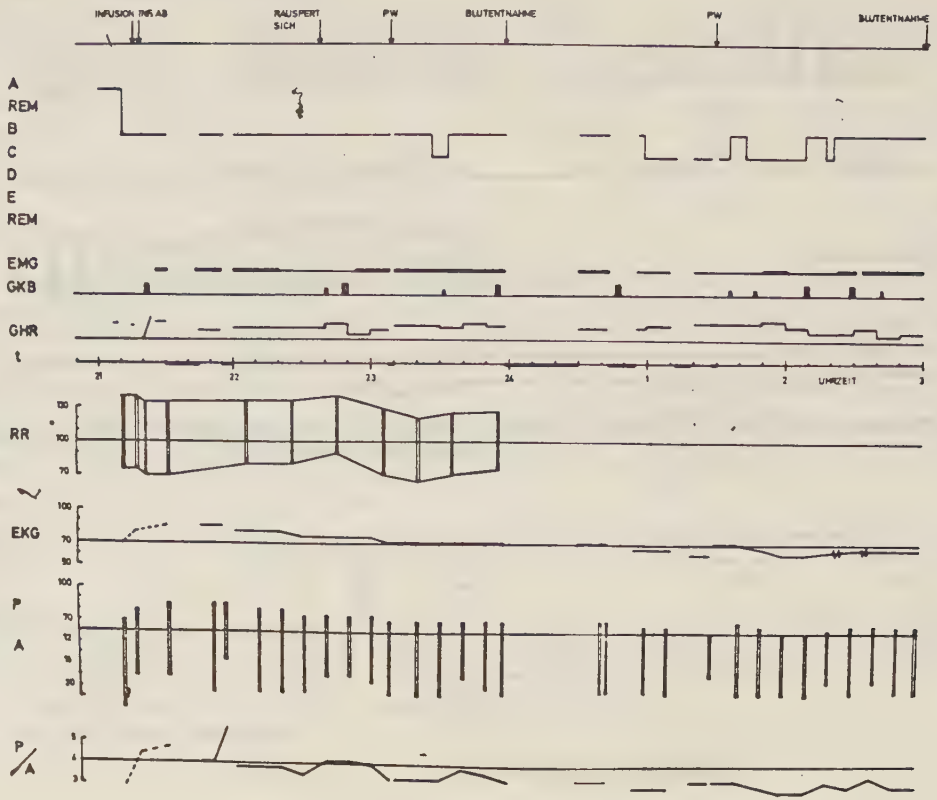
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

ELL. V. 23 J. 19.1.66 MEPROBAMAT



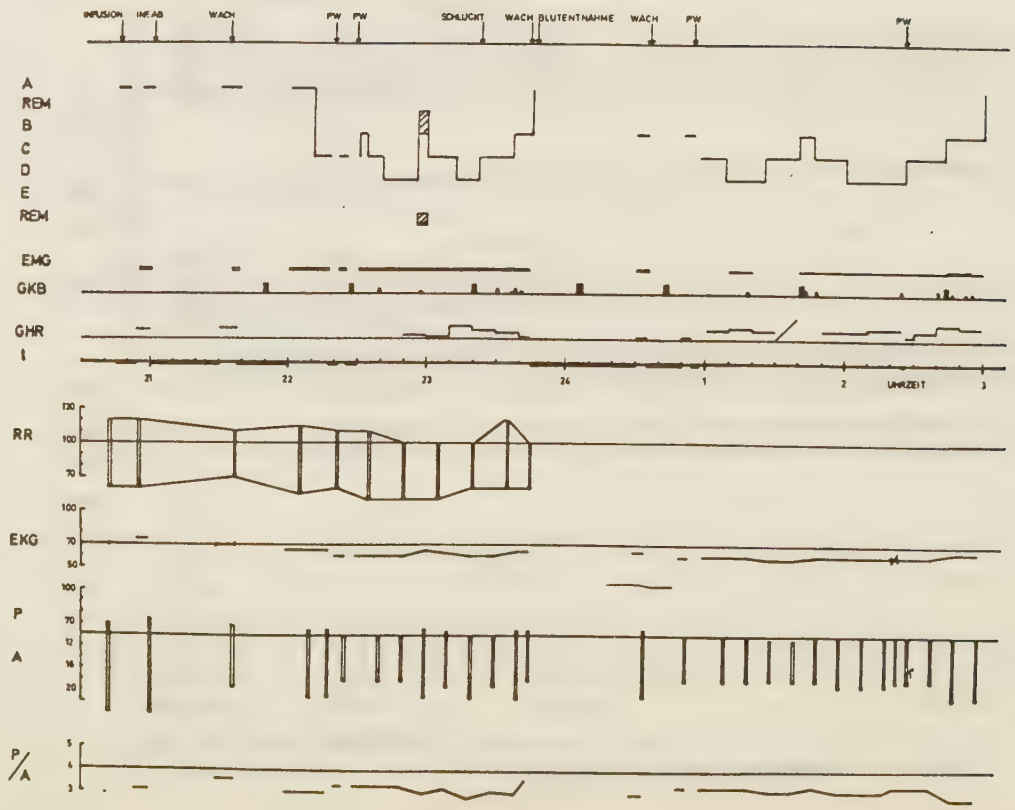
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

25 J. NI. H. 13.12.65 MEPROBAMAT



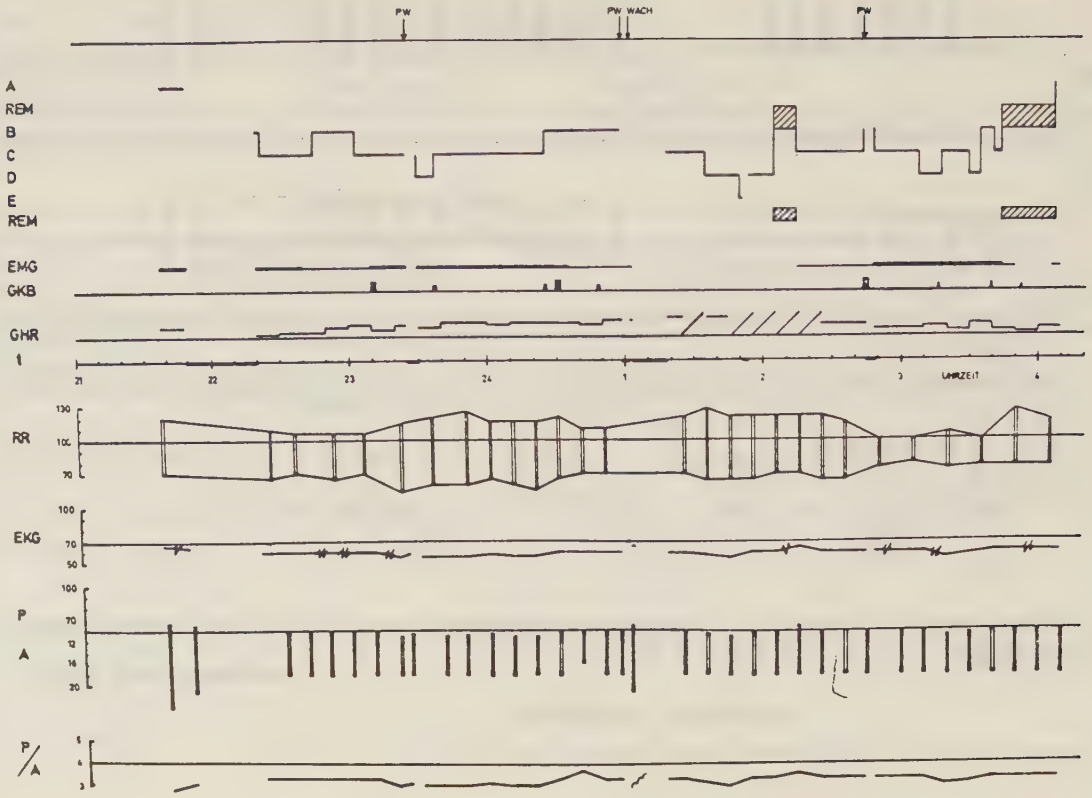
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

25 J. NI. H. 14.12.65 MEPROBAMAT

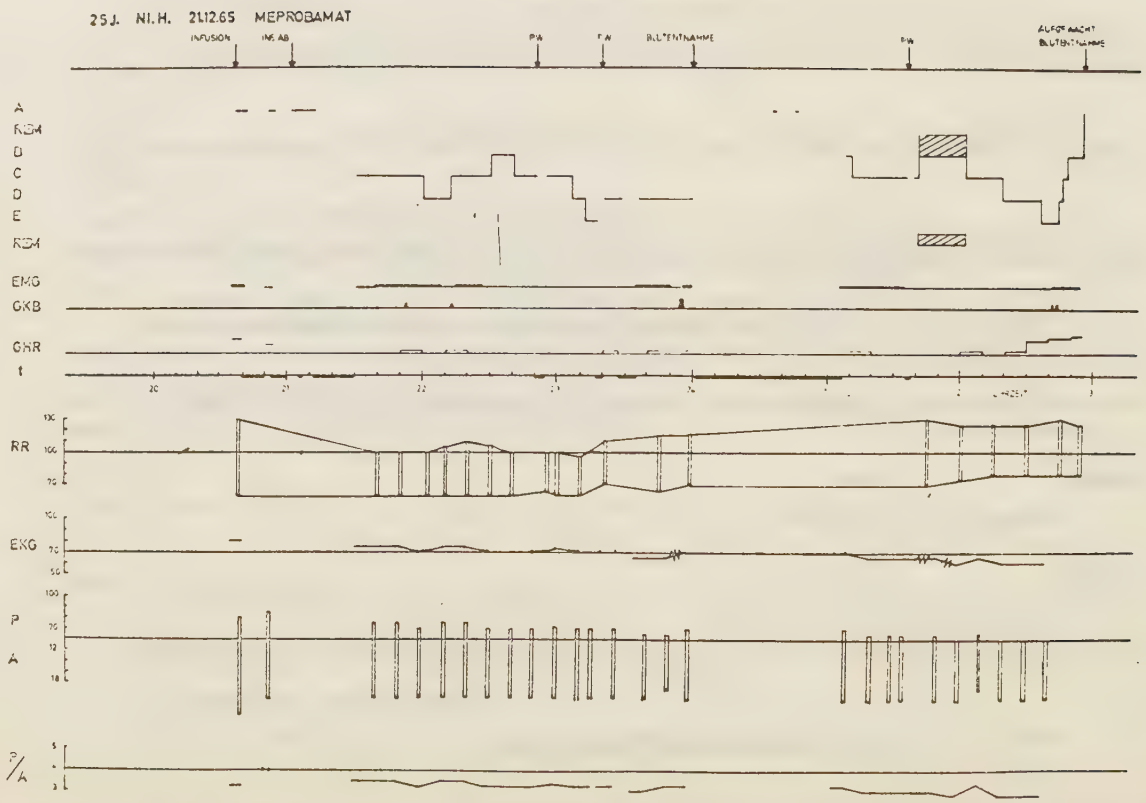


POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

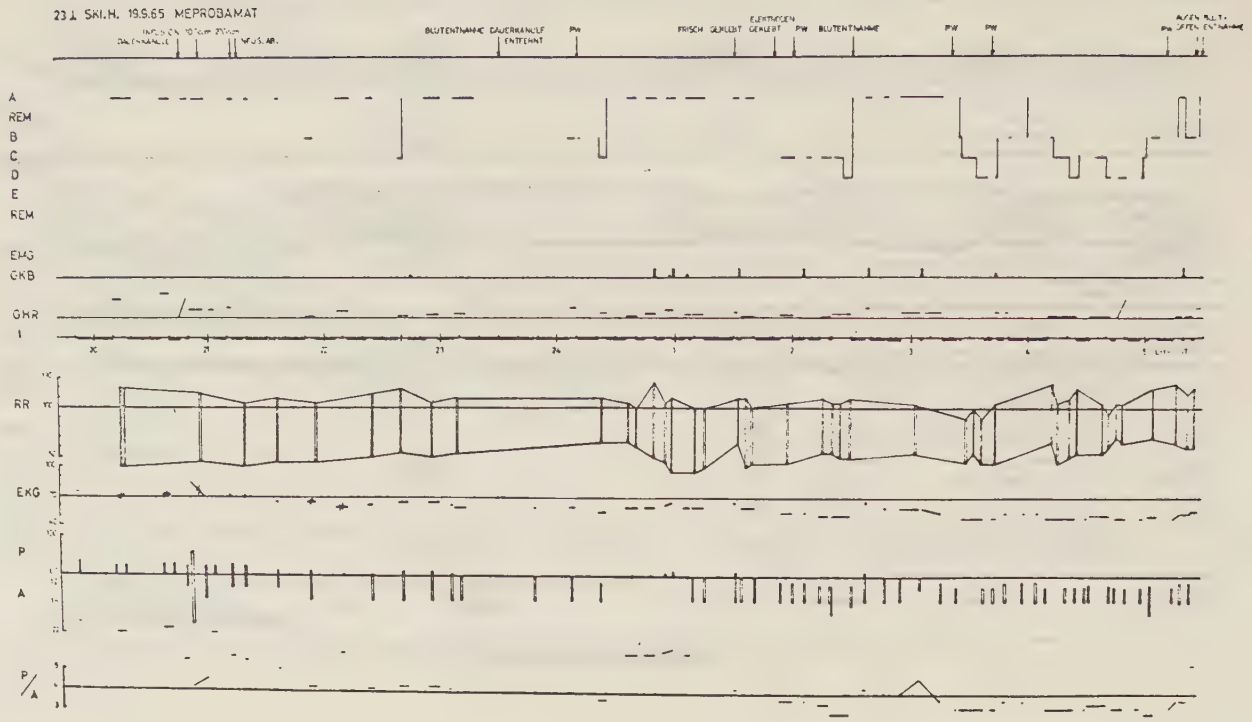
25 J. NI. H. 20.12.65 NORMALER PROBAND



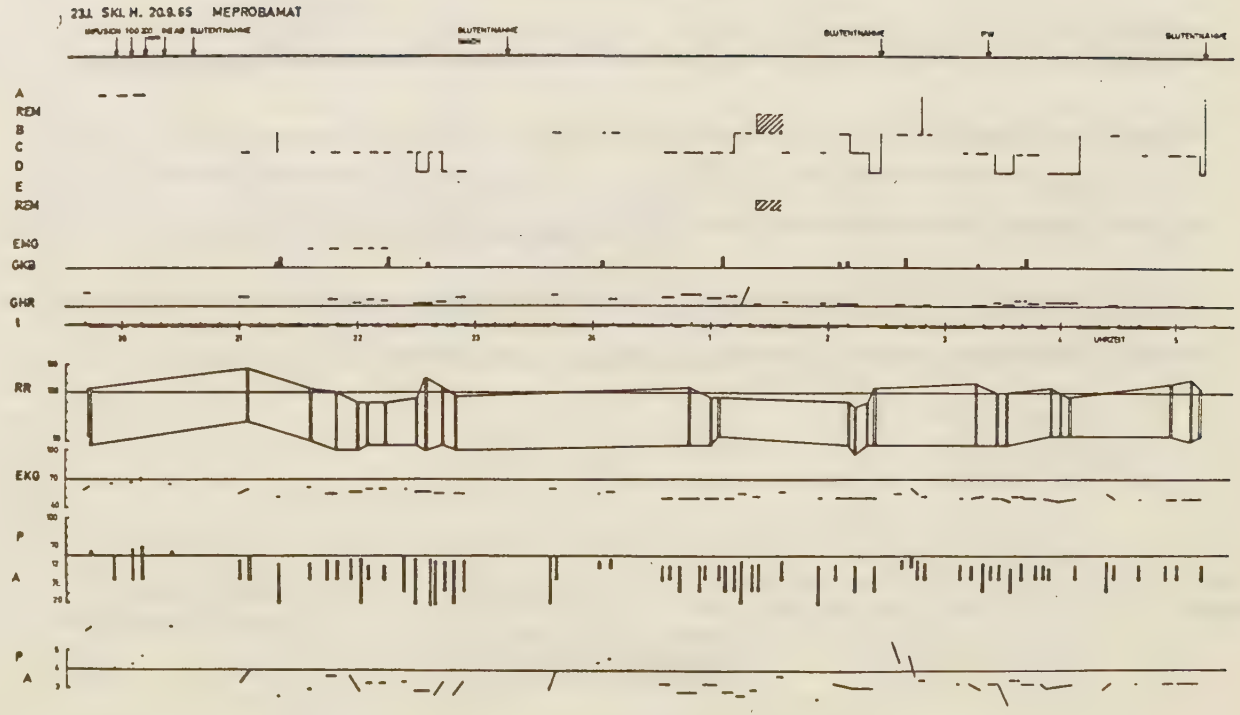
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



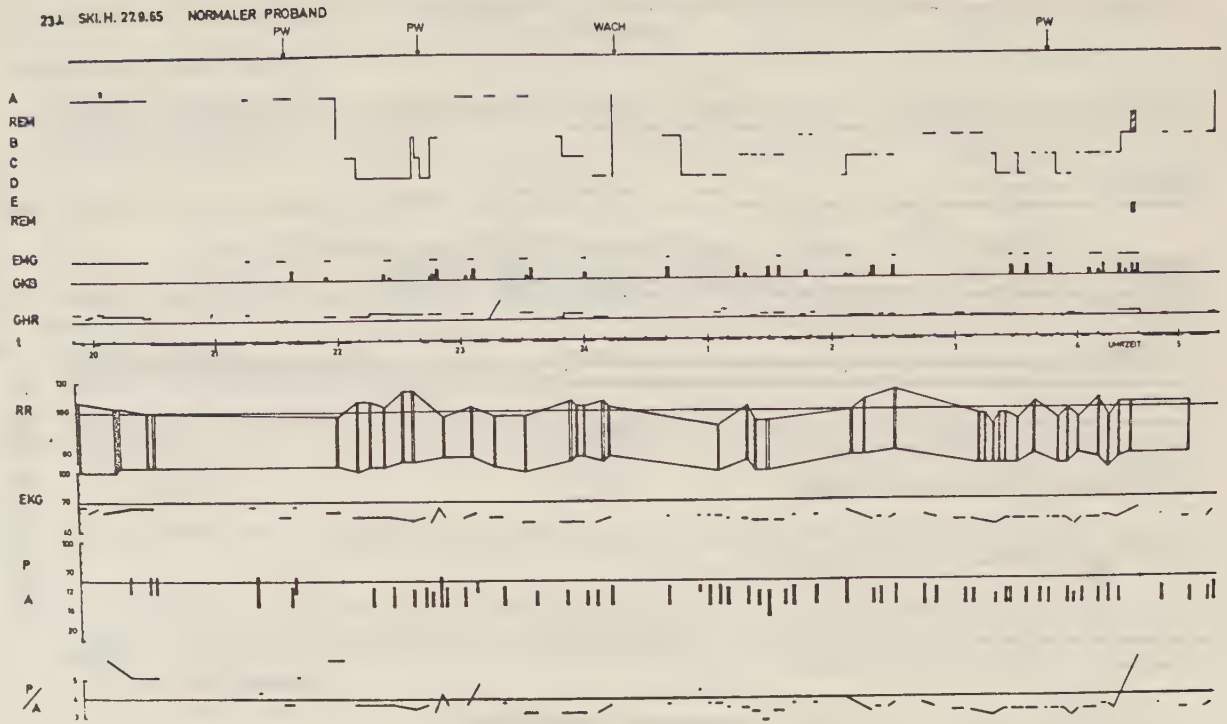
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



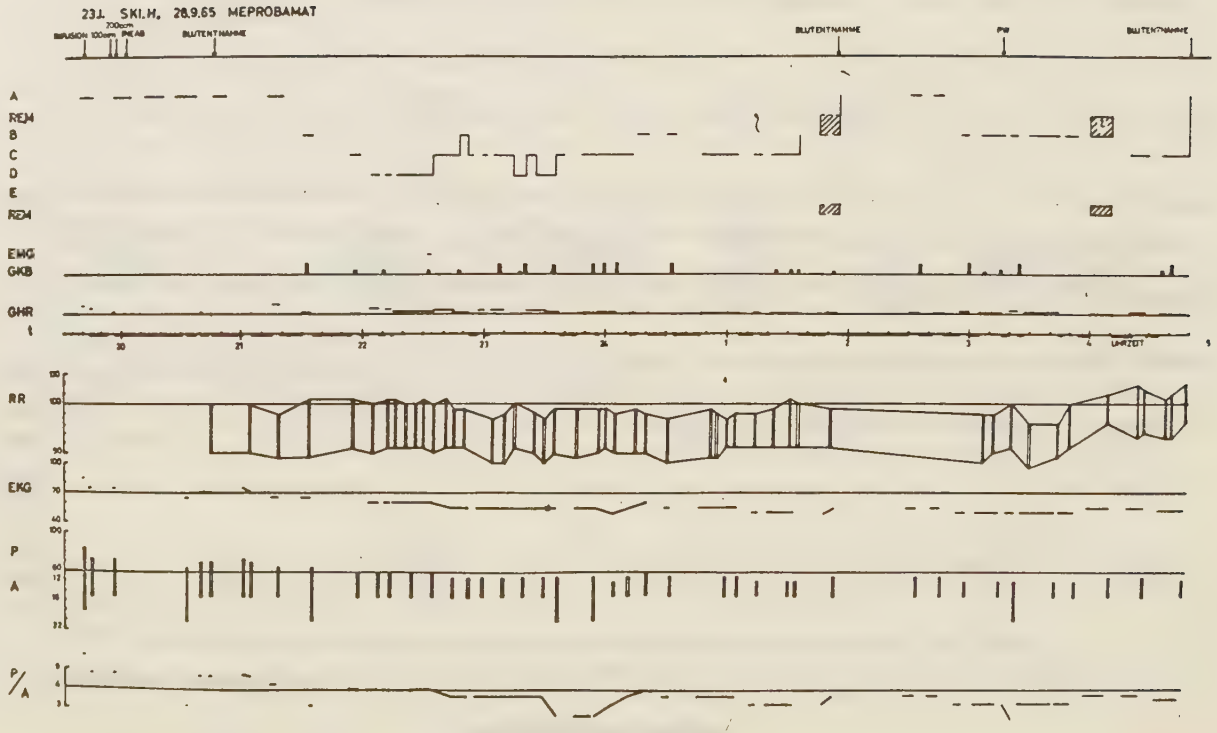
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



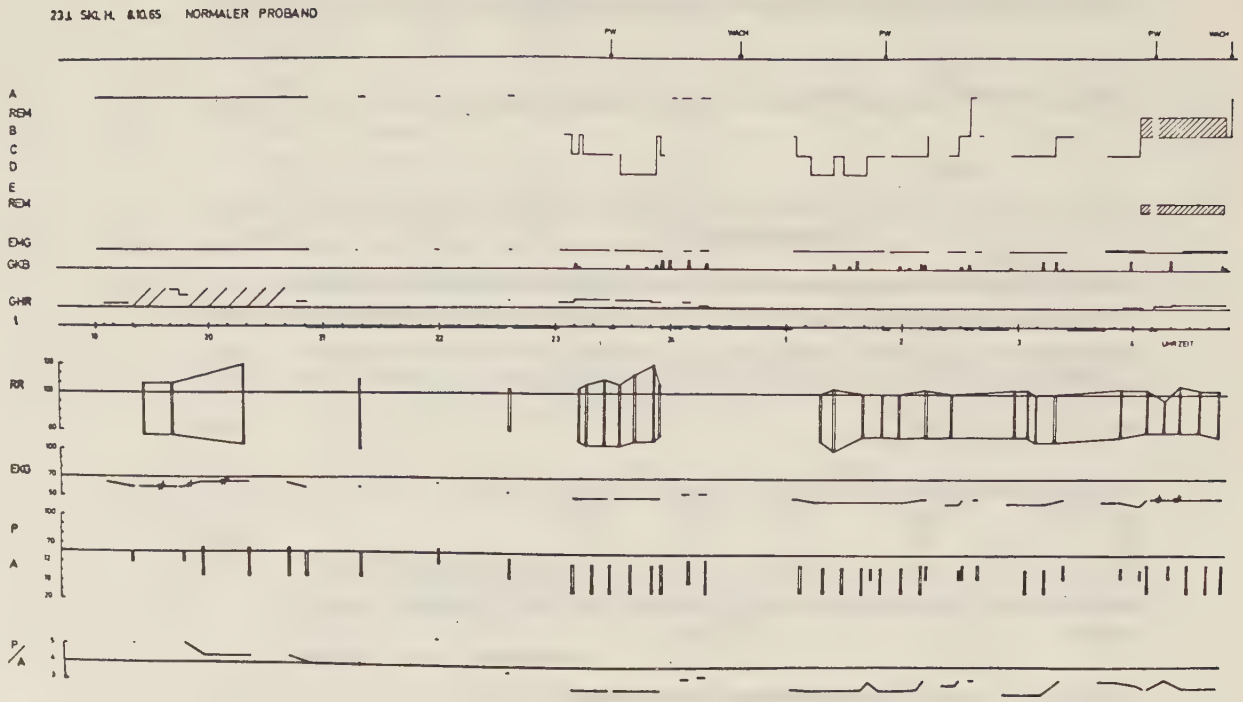
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



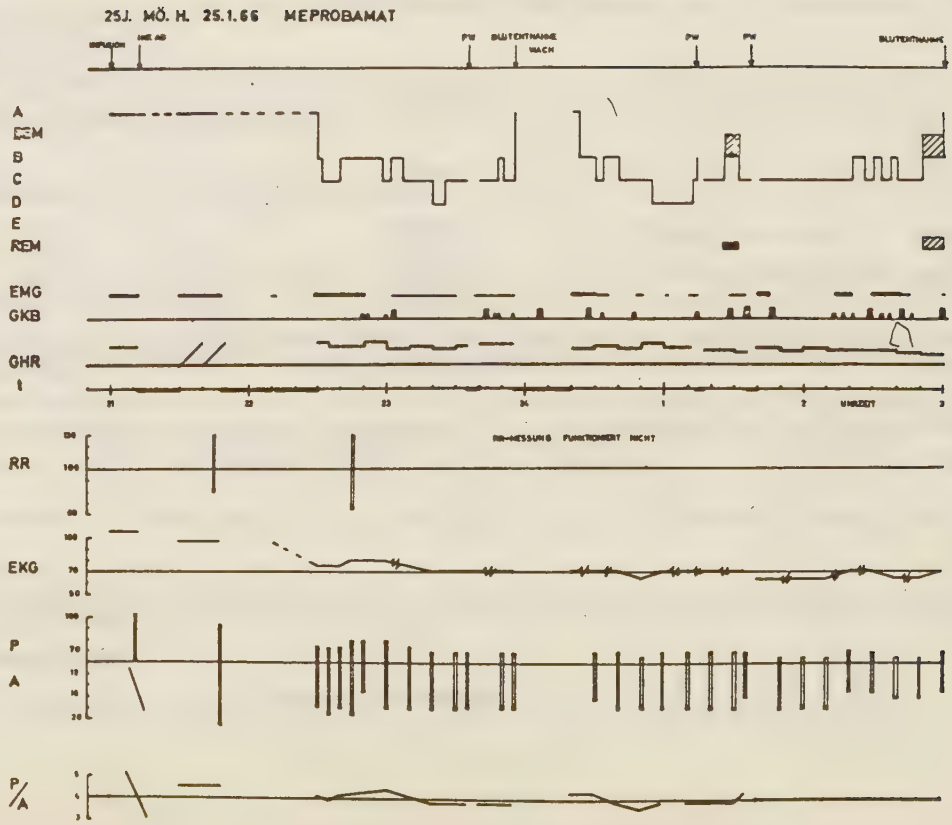
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

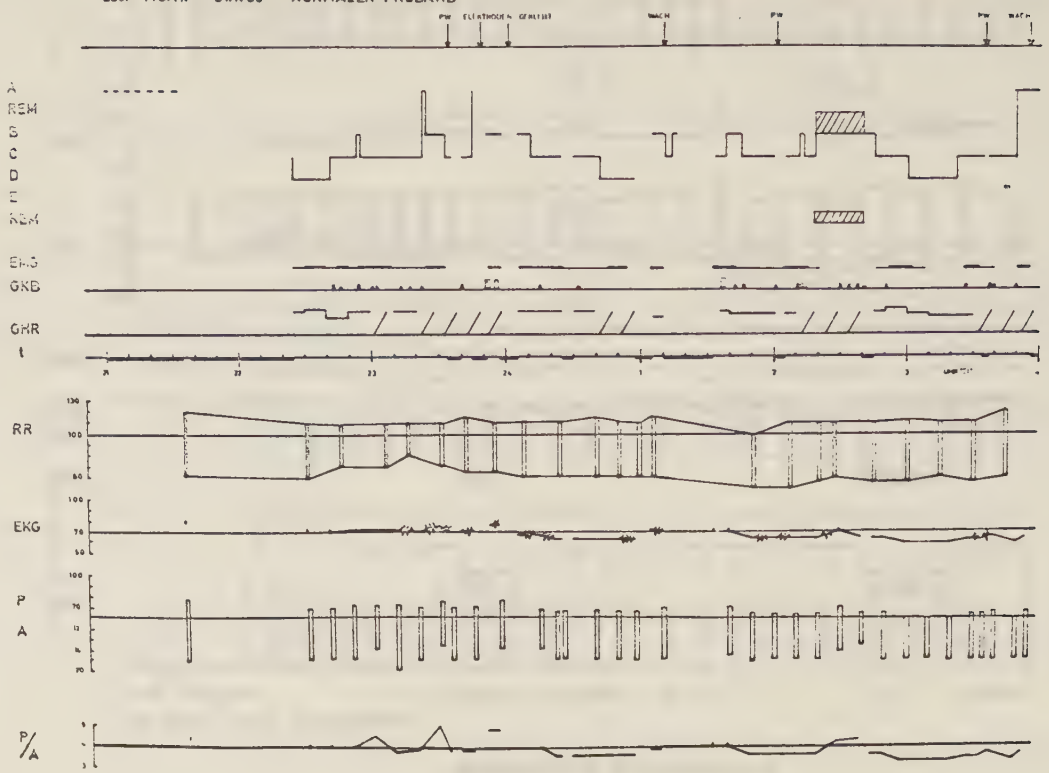


POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



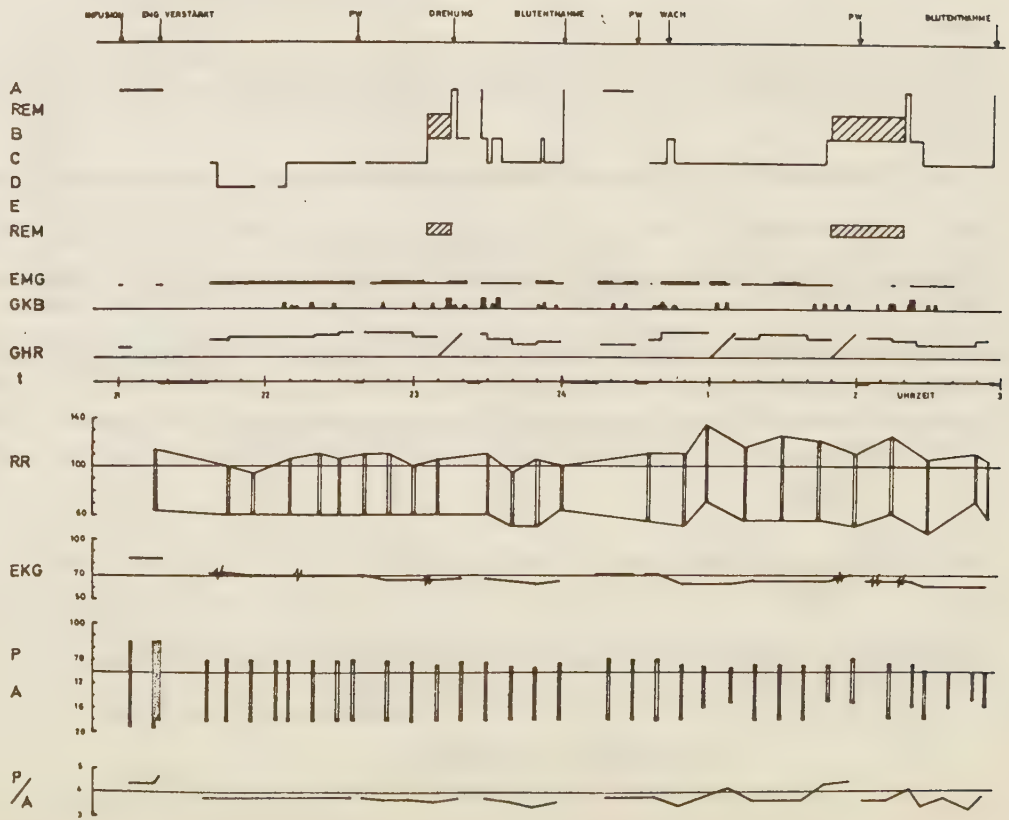
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

25 J. MÖ. H. 31.1.66 NORMALER PROBAND

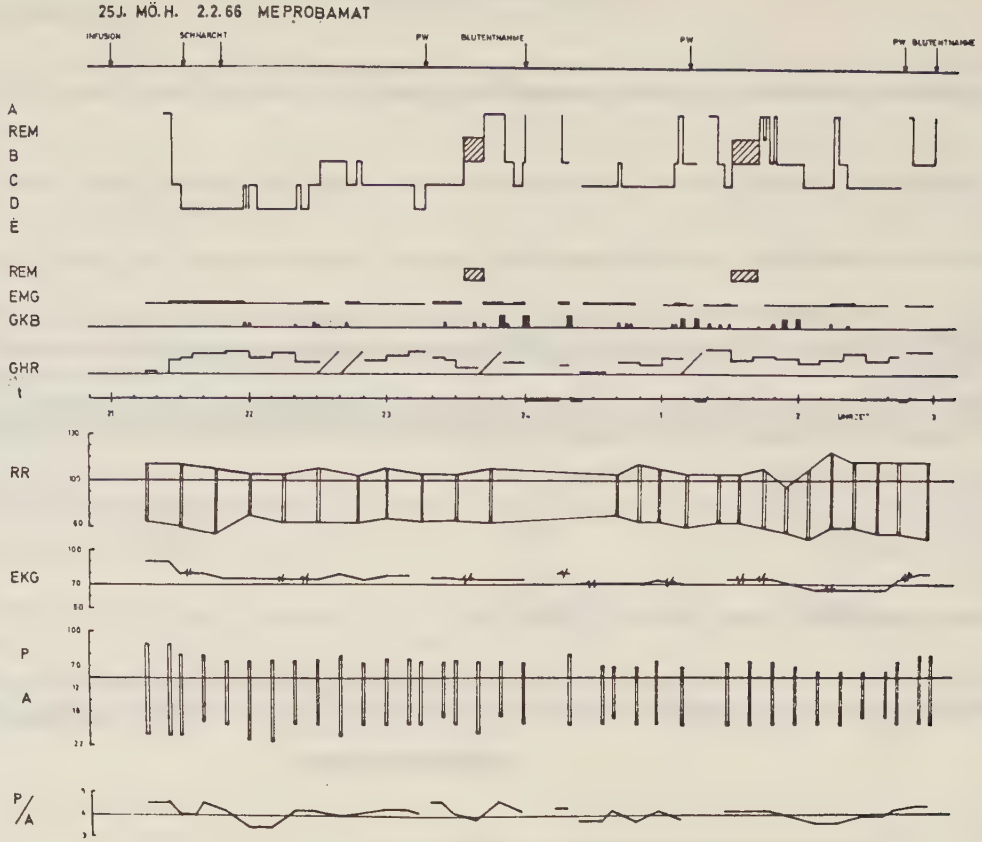


POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

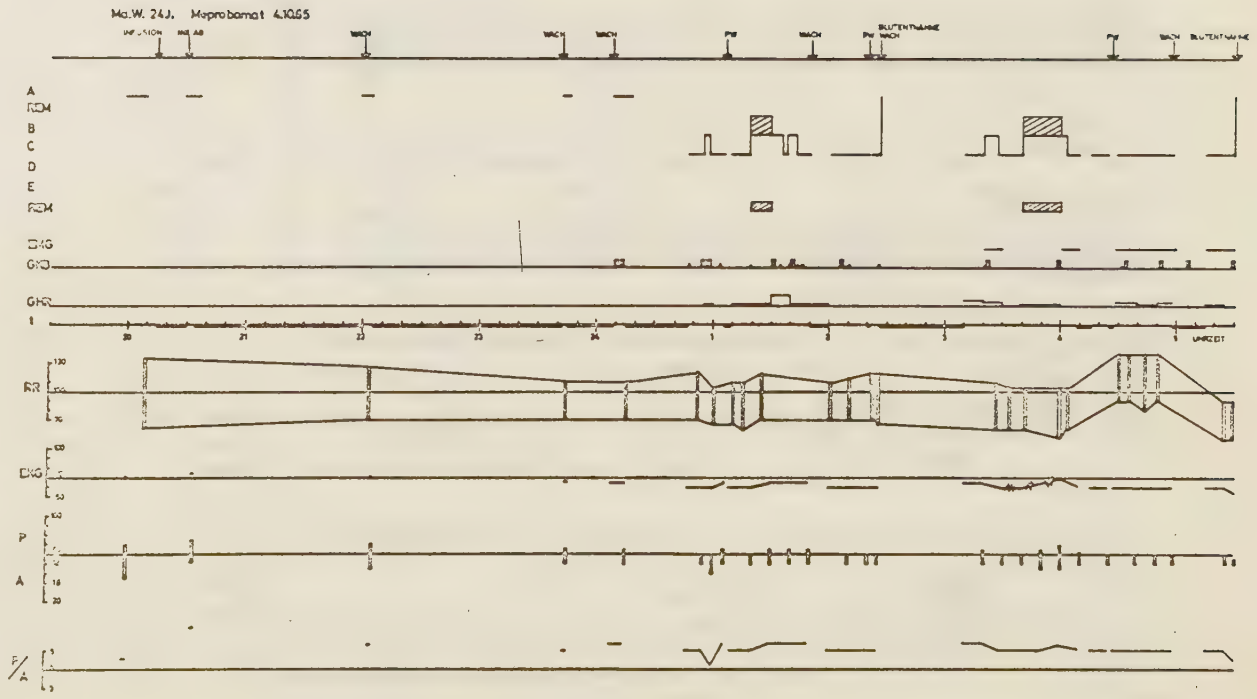
25 J. MÖ. H. 1.2.66 MEPROBAMAT



POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

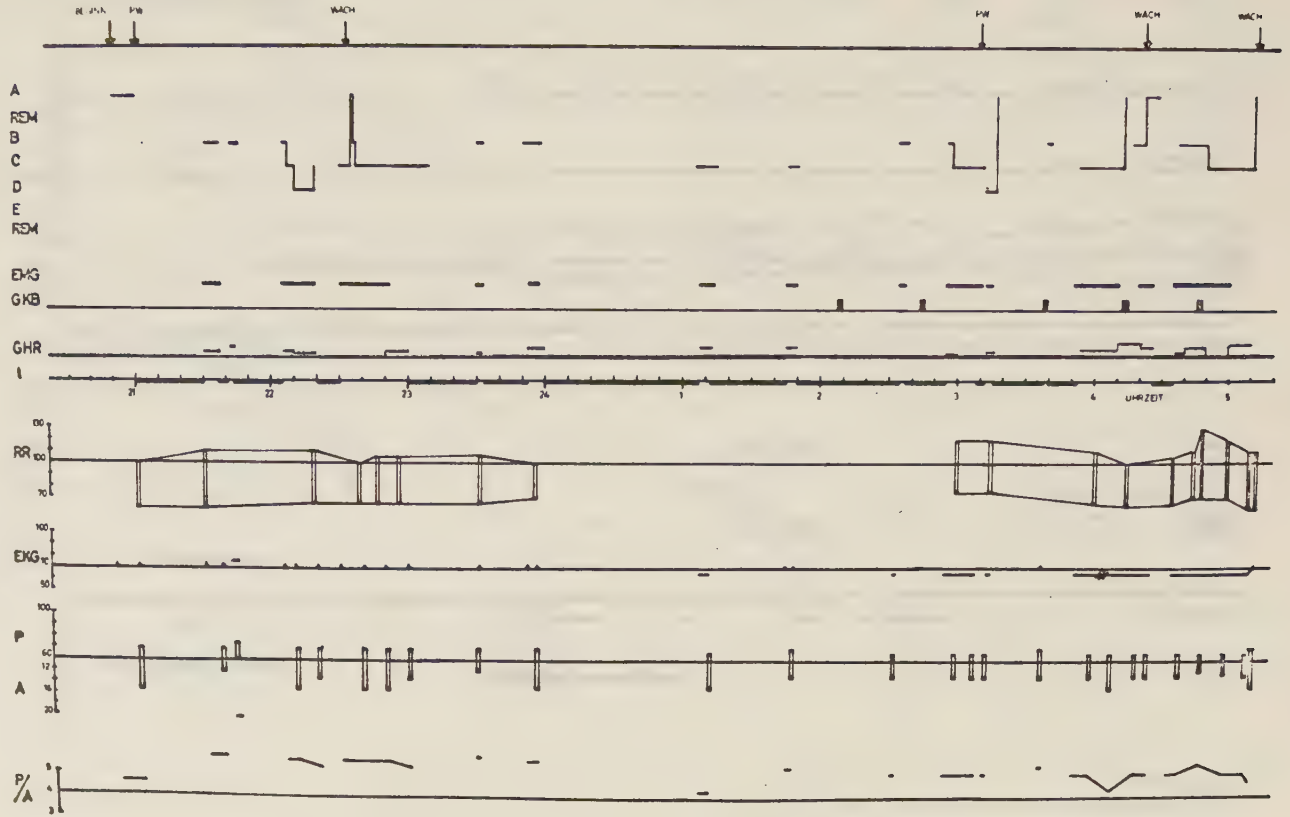


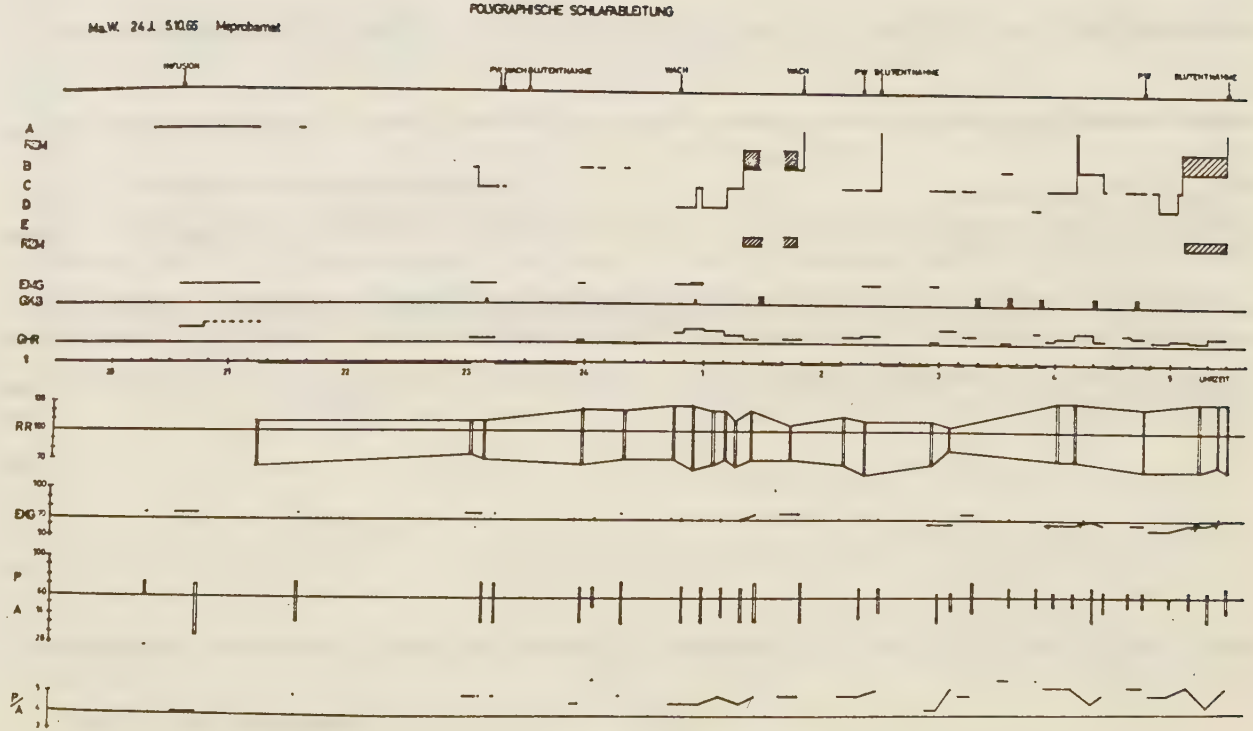
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



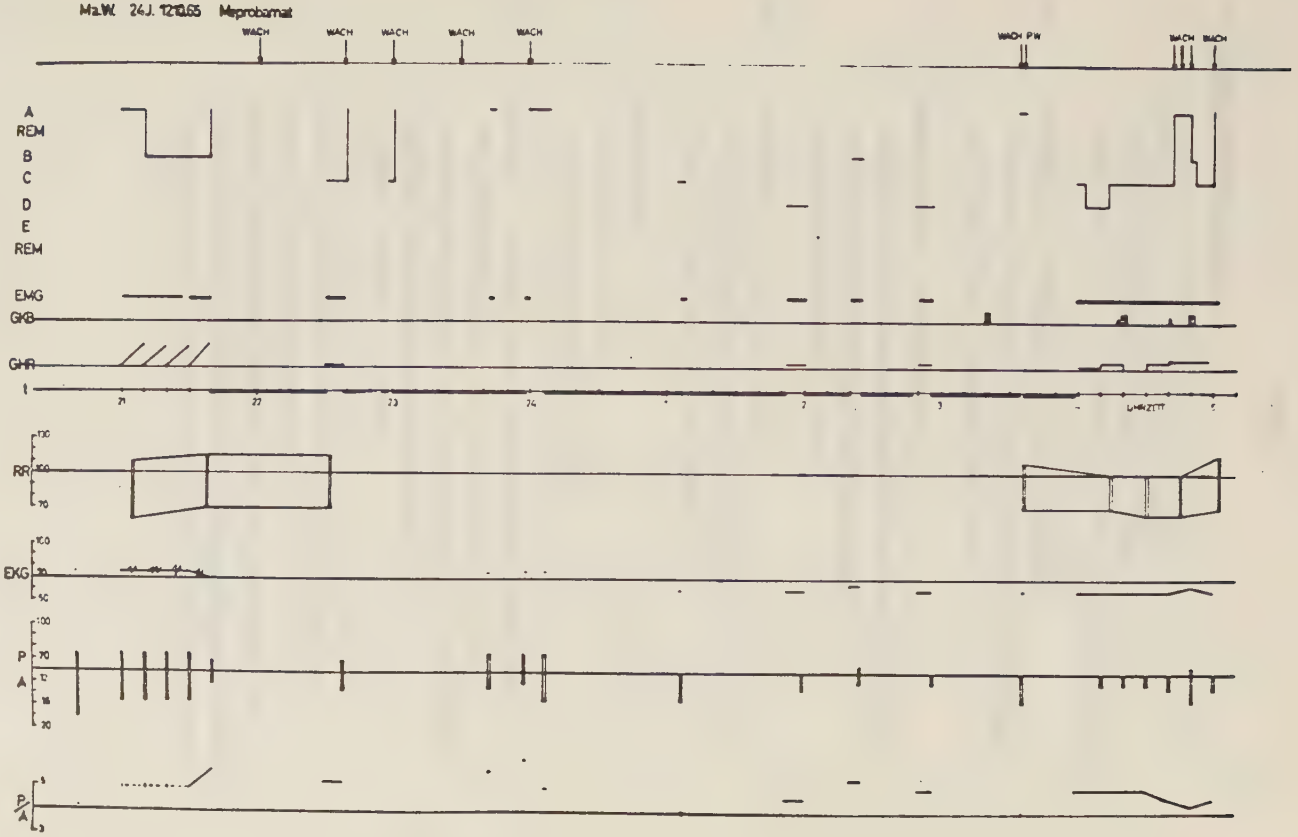
POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG

Ma.W. 24 J. 11.10.65 (normaler Proband)




POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG
Ma.W. 24 J. 5.10.65 Meprobamat
INFUSION
WACH
WACH
WACH
A
EKG
EKG
EKG
RR
EKG
P
A
P/A
UHRZEIT

POLYGRAPHISCHE SCHLAFABLEITUNG



G) LITERATURVERZEICHNIS

1) AKERT,K.
The Anatomical Substrate of Sleep
Progress in Brain Research, Volume 18:9/19 (1965)

2) ARDUINI,A., BERLUCCHI,G. and STRATA,P.
Pyramidal activity during sleep and wakefulness
Arch.ital.Biol. 101:530-544 (1963)

3) ASERINSKY,E. and KLEITMAN,N.
Regularly occuring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep
Science 118:273-274 (1953)

4) ASERINSKY,E. and KLEITMAN,N.
Two types of ocular motility occuring in sleep
J.Appl. Physiol. 8:1-10 (1955)

5) BARBER,T.X.
Dream deprivation
Science 132/1417-1418 (1960)

6) BATINI,C., MORUZZI,G., PALESTINI,M.,ROSSI,G.F. and ZANCHETTI,A.
Persistent patterns of wakefulness in the pretrigeminal and pontine preparation
Science 128:30-32 (1958)

7) BATINI,C.,MAGNI,F.,PALESTINI,F.,PALESTINI,M., ROSSI,G.F. and ZACHETTI, A.
Neural mechanisms underlying the enduring EEG and behavioral activation in the midpontine pretrigeminal cat Arch.ital.Biol. 97:13-25 (1959)

8) BAUST,W.
Die physiologischen Korrelate des Traumes
Fortschritte der Medizin 8:337-341 (1965)

9) BENTLEY,M.
The study of dreams
Am.J.Psychol. 26:196-210 (1915)

10) BERGER,F.M.
The similarities and differences between meprobamate and barbiturate
Clin.Pharmacol. Ther. 4:209-231 (1963)

11) BERRIER,F.K.
Recall of dreams during the sleep period
J.Abnorm.Soc.Psychol. 25:110-114 (1930)

12) BESSMAN und FISHBEIN
Gamma-Butyrolacton- ein körpereigenes Schlafmittel
Ref.Umschau 16:514 (1965)

13) BIZZI,E., POMPEIANO,O. and SOMOGYI,J.
Spontaneous activity of single vestibular neurons of unrestained cats during sleep and wakefulness
Arch.ital.Biol. 102:308-330 (1964)

14) BRAZIER,M.,A.,B.
The effect of drugs on the electroencephalogram of man
Clin. Pharmacol.Ther. 5:102-116 (1964)

15) BRÜCKE, F.
Einige Bemerkungen zur Elektroenzephalographie und ihrer Geschichte
Subsidia med. Wien 10:3-7 (1958)

16) BÜLOW,K.
Respiration during sleep
Electroenceph.clin. Neurophysiol. 17:441 (1964)

17) BÜLOW, K. and INGVAR,D.H.
Respiration and State of Wakefulness in Normals Studied by Spirography, Capnography and EEG
Acta physiol. scand. 51:230-238 (1961)

18) CANDIA,O., FAVALE,E., GUISSANI, A. and ROSSI,G.F.
Bloodpressure during natural sleep and during sleep induced by electic stimulation of the brain stem reticular formation
Archives ital. de Biologie 100:216-233 (1962)

19) CASPERS,H.
Shifts of the cortical steady potential during various stages of sleep
Electroenceph. clin.Neurophysiol.17:442 (1964)

20) COOPER, R. and HULME,A.
Intracranial pressure and related phenomena during sleep
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry Vol. 29:564 (1966)

21) DAVIS, H., DAVIS,P.A.,LOOMIS,A.L.,HARVEY,E.N. and HOBART,G.A.
Analysis of the electric response of the human brain to auditory stimulation during sleep
Amer.J.Physiol. 126:474-475 (1939)

22) DELL,P.
Reticular homeostasis and critical reactivity
In MORUZZI,G. et al. (Eds): Brain Mechanisms
Progress in Brain Research, Vol. 1:82-103 (1963)
Elsevier Publishing Co, Amsterdam

23) DEMENT,W.C.
The occurence of low voltage, fast electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 10:291-296 (1958)

24) DEMENT,W.C.
The effect of dream deprivation
Science 131:1705-1707 (1960)

25) DEMENT,W.C. and KLEITMAN,N.
Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming
Electroenceph.clin.Neurophysiol. 9:673-690(1957)

26) DOLD,U., HELD,H. und ZYSNO,E.
Über die Wirkung und Ausscheidung sedierender Medikamente bei Lebererkrankungen
Verh. Dtsch. Ges.Innere Medizin 71:783-786 (1965)

27) DOMINO,E.F.
Commentary on "The similariteis and differences between meprobamate and barbiturate"
Clin.Pharmacol.Ther. 4:231-233 (1963)

28) DOMINO,E.F.
Pharmacological actions of a convulsant, barbiturate J.Pharmacol.exp.Ther. 119:272-283 (1957)

29) DOMINO,E.F.
Sites of action of some central nervous system depressants
Ann.Rev.Pharmacol. 2:215 (1962)

30) ECONOMO,C. von
Die Encephalitis lethargica
Deutice, Wien (1918)

31) EMMERSON,J.L.,MYA,T.S. and YIM, G.K.W.
The distribution and metabolic state of carbon-14-meprobamate in the rat brain
J.PHarmacol. exp.Ther. 129:89-93 (1960)

32) FEINBERG,I.
Eye Movement Activity during sleep and Intellectual Function in Mental Retardation
Science 159:1256 (1968)

33) FISHGOLD,H. and SCHWARTZ,B.A.
A clinical, electroencephalic and polygraphic study of sleep in the human adult
Ciba Foundation Symposium on the Nature of Sleep

G.E.W. Wolstenholme and M.O'Connor Editors
London Chrchill 209-231 (1961)

34) FRANK,R., FREEMON,B.S.,HARMAN,W.,AGNEW,Jr.M.A. ROBERT,L. and WILLIAMS,M.D.
An electroencephalic study of the effects of meprobamate on human sleep
Clin.Pharmacol. and Ther. 6:2 (1965)

35) FRENCH,J.D.,VERZEANO,M. and MAGOUN,H.W.
An neural basis of the anaesthetic state
Arch.Neurol. Psychiat. 69:519-529 (1953)

36) FRIEDEL, B.
Seminar über das Elektroencephalogramm mit EEG-Atlas,I.F. Lehmanns Verlag München (1965)

37) GASSEL,M.M.,MARCHIAFAVA,P.L. and POMPEIANO,O.
Phasic changes in muscular activity during desynchronized sleep in unrestrained cats. An analysis of the pattern and organisation of myoclonic twitches
Arch.ital.Biol. 102:449-470 (1964)

38) GASSEL,M.M.,GHELARDUCCI,B.,MARCHAFAVA,P.L. and POMPEIANO,O.
Phasic changes in blood presure and heart rate during the rapid eye movement episodes of desynchronized sleep in unrestrained cats
Arch.ital.Biol. 102:530-544 (1964)

39) GASSEL,M.M.,MARCHIAFAVA,P.L. and POMPEIANO,O.
Tonic and phasic inhibition of spinal reflexes during deep desynchronized sleep in unrestrained cats Arch.ital.Biol. 102:471-499 (1964)

40) GASTAUT,Y.
Les pointes négatives évoquées sur le vertex
Leur signification psychophysiologique et pathologique
Rev.neurol. 89:382-399 (1953)

41) GIAQUINTO,S.,POMPEIANO,O. and SOMOGYI,J.
Descending inhibitory influences on spinal reflexes during natural sleep
Arch.ital. Biol. 102:282-307 (1964)

42) GOODENOUGH,D.R., SHAPIRO,A.,HOLDEN,M. and STEINSCHRIBER,L.
A comparison of "dreamers" and "non dreamers", eye movements, electroencephalograms and recall of dreams
J.Abnorm.Soc.Psychol. 59:295-302 (1959)

43) HAMBERGER,A.,HYDEN,H. and LANGE,P.W.
Enzyme Changes in Neurons and Glia during Barbiturate Sleep
Science March 18, Vol 151, Wo 3716:1394-1395(1966)

44) HENRY,C.E. and OBRIST,W.D.
The effect of meprobamate on the electroencephalogram
J. nerv.ment.Dis. 126:268-271 (1958)

45) HERNÁNDEZ-PEÓN,R.
Die neuralen Grundlagen des Schlafes
Arzneim.-Forsch. (Drug-Res.) 15:1099-1162(1965)

46) HERNANDEZ-PEON,R., CHAVEZ-JBARRA,G.,MORGANE,P.J. and TIMO-JARIA,C.
Induction of sleep by direct cholinergic stimulation of the brain
Clin.Res. 11:177 (1963)

47) HESS,R.jr.
Sleep and sleep disturbance in the electroencephalogram
Progress in Brain Research 18:127-139 (1965)

48) HESS,W.R.
Le sommeil
C.R.Soc.Biol. (Paris) 107:1333-1360 (1931)

49) HESS,W.R.
Das Zwischenhirn: Syndrom, Lokalisationen, Funktionen
Benno Schwabe, Basel (1949)

50) HILDEBRANDT,G.
Die rhythmische Funktionsordnung von Puls und Atmung
Zeitschrift für angewandte Bäder- und Klimaheilkunde 7:533-615 (1960)

51) HODES,R. and SUZUKI,J.
Comparative thresholds of cortex, vestibular system and reticular formation in wakefulness, sleep and repid eye movements periods
Electroenceph. clin.Neurophysiol.18:239-248(1965)

52) HOFFMEISTER,F.
Über den physiologischen und den medikamentösen Schlaf
Dtsch.med.Wschr. 2:85-92 (1968)

53) HOWARD,P.,ROTTWARG,JOSEPH,N.,MUZIO, and W.C.DEMENT
Ontogenetic Developement of the Human Sleep-Dream-Cycle
Science 152:604-619 (1966)

54) HUBEL,D.H.
Neuronale Aktivität im Schlaf
J.Physiol. (London) 147:226-238 (1959)

55) JEANNEROD,M.,MOURET,J. et JOUVET,M.
Analyse stucturale et pharmacologique des mouvements des yeux au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat
Comp.rend.séances Soc.Biol. 158:760-763 (1964)

56) JOVANOVIĆ, U.J.
Einige Ergänzungen des elektroencephalographischen Schlafschemas
Med.Klin. 60 53:2131-2135 (1965)

57) JOVANOVIĆ,U.J.
Zur Periodik der Erektionen im Schlaf bei gesunden Männern
14. Tgg. Dt.EEG-Ges. Münster (1968)

58) JOUVET,M.
Recherches sur les structures nerveuses et les méchanismes responsables des differentes phases du sommeil physiologique
Arch.ital.Biol. 100:125-206 (1962)

59) JOUVET,M.
A study of neurophysiological mechanisms of dreaming
In Hernández-Peón (Eds): The Physiological Basis of Mental Activity
Electroenceph.clin.Neurophysiol. Supp. 24:133-156 (1963)

60) JOUVET,M.
Sleep in pontine cats: studies on the mechanisms of the rhombencephalic phase of sleep
Electroenceph.clin. Neurophysiol. 17:446 (1964)

61) JOUVET,M.
The States of Sleep
Scientific American. Februar: 62-72 (1967)

62 JUNG,R.
Neurophysiologische Untersuchungsmethoden
Handbuch der Inneren Medizin
Band 5/1: 1206-1420 (1953)

63) JUNG,R.
Der Schlaf
In Physiologie und Pathophysiologie des vegetativen Nervensystems. Stuttgart, Hippokrates-Verlag, Band 2:651-684 (1963)

64) JUNG,R.
Neurophysiologie und Psychiatrie
In Psychiatrie der Gegenwart, Forschung und Praxis
Springer-Verlag (Berlin,Heidelberg, New York)
Band I/1A:352-982 (1967)

65) JUNG,R. and KUHLO,W.
Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome
Progress in Brain Research 18:140-159 (1965)

66) KANZOW,E.
Changes in blood flow of the cerebral cortex and other vegetativ changes during paradoxical sleep periods in the unrestrained cat
Electroenceph.clin.Neurophysiol. 17:441 (1964)

67) KHAZAN,N. and SAWYER,C.H.
Mechanisms of paradoxical sleep as revealed by neurophysiologic and pharmacologic approches in the rabbit
Psychopharmacologica (Berlin) 5:457-465 (1964)

68) KLEITMAN,N.
Seep and Wakefulness
The University of Chicago Press
Chicago & London (1939/1963)

69) KUBIE,L.
The concept of dream deprivation:a critical analysis
Psychosom.Med. 24:62-65 (1962)

70) KUHLO,W.
Neurophysiologie des Schlafes
Der Landarzt, Zeitschrift für die Allgemeinmedizin 11:516-523 (1967)

71) KUHLO,W. und LEHMANN,D.
Das Einschlaferleben und seine neurophysiologischen Korrelate
Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift für die gesamte Neurologie 205:687-716 (1964)

72) KUGLER,J.
Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis
Georg Thieme Verlag,Stuttgart 2.Auflage (1966)

73) KUGLER,J. and DOENICKE,A.
Amplitudes and evoked responses in the EEG in humans during sleep and anaesthesia
Progress in Brain Research 18:178-182 (1965)

74) LIENERT,G.A. and OTHMER,E.
Objective correlates of the refreshing effects of sleep
Progress in Brain Research 18:170 (1965)

75) LOOMIS,A.L.,HARVEY,E.N. and HOBART,G.
Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep
Science 81:597-598 (1935)

76) LOOMIS,A.L.,HARVEY,E.N. and HOBART,G.
Cerebral states during sleep as studies by human brain potentials
J.Exper.Psychol. 21:127-144 (1937)

77) MAGOUN,H.W.
The Waking Brain
Charles C.Thomas Publishing Co.
Springfield,Illinois (1963)

78) MARCHIAFAVA,P.L. and POMPEIANO,O.
Pyramidal influences on spinal cord during desynchronized sleep
Arch.ital.Biol. 102:500-529 (1964)

79) MARY,P.,MANDELL,M.S.,ARNOLD,J.,MANDELL,M.D. and ALLAN JACOBSON,M.S.
Biochemical and Neurophysiological Studies of Paradoxical Sleep
Recent Advances Biol.Psychiat. 7:115-122 (1964)

80) MICHEL,M.,JEANNEROD,M.,MOURET,J.,RECHTSCHAFFEN,A. et JOUVET,M.
Sur les méhanismes de láactivité de pointes au niveau du systeme visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil
Comp.rend.séances.Soc.Biol. 158:103-106 (1964)

81) MONNIER,M. und HÖSLI,L.
Humorale Regulierung von Schlaf- und Wachzuständen
Ref.Umschau 16:514 (1965)

82) MONNIER,M. und FALLERT,M.
Neurophysiologische und biochemische Regulationsmechanismen der Wachfunktion
Wiener klinische Wochenschrift 25:509-515 (1967)

83) MONNIER,M. und FALLERT,M.
Neurophysiologische und biochemische Mechanismen der Schlafsteuerung
Schweiz.med.Wschr. 97:866-875 (1967)

84) MORUZZI,G.
Active processes in the stem during sleeping
The Harvey Lectures, Academic Press,New York & London Series 58:233-297 (1963)

85) MOURET,J.
Les mouvements oculaires au cours du sommeil paradoxal.Recherches sur leur nature et leurs méchemismes chez le chat et chez l'homme
Doctoral Thesis,J.Tixier & Fils,Lyon (1964)

86) MOURET,J., JEANNEROD,M. et JOUVET,M.
Sur les méchanismes des mouvements des yeux au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat
J.Physiol. 56:412-413 (1964)

87) MÜLLER,L.R.
Zusammenfassung und kritische Verwertung von Traumstadien
Dtsch.med.Wschr. 80:614-617 (1955)

88) MUNOZ,J.G. und LEVITAS, A.
Über den durch Placebo und Medikamente hervorgerufenen Schlaf
Arzneim.Forsch. 15:1099-1162 (1965)

89) NAUTA,W.J.-H.
Hypothalamic regulation of sleep in rats.
An experimental study
J.Neurophysiol. 1:285-316 (1964)

90) NOWLIN,J.B.,TROYER,W.G.J.M.D.,COLLINS W.S.M.D., SILVERMAN,G.M.D., NICHOLS,C.R.M.D., Mc INTOSH,H.D. M.D.F.A.C.P., ESTES,E.H.Jr.M.D.F.A.C.P. and BOGDONOFF,M.D.M.D.F.A.C.P.
The Assoziation of Nocturnal Angina Pectoris with Dreaming
Annals of Internal Medicine 6:1040-1046 (1965)

91) OSWALD,L.,BERGER,R.J.,JARAMILLO,R.A.,KEDDIE,R.M., OLLEY,P.C. and PLUNKE,G.B.
MELANCHOLIA and barbiturates: A controlled EEG, body and eye movement study of sleep
Brit.J.Psychiatr. 109:66-78 (1963)

92) PAGE,J.H.,DEL GRECO,F. and CORCORAN,A.L.
Effects of pentobarbitale anaesthesia,high spinal cord section and large doses of ganglioplegic agents on hemodynamic functions measured by dye dilution
Amer.J.Physiol. 179:601-606 (1954)

93) POMPEIANO,O. and SWETT,J.E.
EEG and behavioral manifestations of sleep induced by cutaneous nerve stimulation in normal cats
Arch.ital.Biol. 100:311-342 (1962)

94) RACHLMANN,E. und WITKOWSKI
Über atypische Augenbewegungen
Arch.Anat. und Physiol.Physiol.Abteil. 454-471 (1877)

95) Rapport,N.
Pleasant dreams
Psychiatr.Q.Suppl. 22:309-317 (1948)

96) REMMER,H.
Die Beschleunigung von enzymatischen Reaktionen in den Lebermikrosomen unter dem Einfluss von BARBITURATEN.
Arch.exp.Path.Pharmacol. 236:7 (1959)

97) REMMER,H
Die Ursache der Gewöhnung an oxydable Barbiturate
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Path. u. Pharm. 244:311 (1962)

98) REMMER,H et al.
Die Gewöhnung an langwirkende Barbiturate
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path. u. Pharm. 243:468 (1962)

99) REMMER,H. et al.
Enzyminduktion und Vermehrung von endoplasmatischem Reticulum in der Leberzelle während der Behandlung mit Phenobarbital (Luminal)
Klin.Wschr. 41:276-283 (1963)

100) REMMER,H et al.
Beschleunigter Arzneimittelabbau durch Enzyminduktion beim Hunde nach Behandlung mit Phenobarbital
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.Path.u.Pharm. 247:522 (1964)

101) RENNEKER,R.
Dream timing
Psychoanal.Q. 21:81-91 (1952)

102) SNYDER,F.
Sleep and Dreaming
Progress in the New Biology of Dreaming
The American Journal of Psychiatry Vol.122 4:377-391 (1965)

103) SNYDER,F.,HOBSON,J.A., MORRISON,D.F. and GOLDFRANK,F.
Changes in respiration,heart rate, and systolic blood pressure in human sleep
J.Applied.Physiol. 19:417-422 (1964)

104) TISSOT,R.
The effects of certain drugs on the sleep cycle in man
Progress in Brain Research 18:175 (1965)

105) ULLMANN,M.
DREAMING, life style and physiology,a comment on Adler's view of the dream
J.Indiv.Psychol. 18:18-25(1962)

106) ULLMANN,M.
Dream deprivation
Science 132:1418-1420 (1960)

107) VETTER,K und BÖKER,W
Zur Funktion des K-Komplexes im Schlaf-Elektroenzephalogramm
Nervenarzt 9:390-394 (1962)

108) VETTER,K. und BÖKER,W.
Die Analyse von Einschlaf- und Schlaf-Elektroenzephalogrammen
Psychiat. u. Neurol. 147:30-34 (1962)

109) WEITZ,E.D. and KREMEN,H.
Auditory evoked responses during different stages of sleep in man
Electroenceph.clin.Neurophysiol. 18:65-70(1965)

110) WILLIAMS,R.L.,AGNEW,H.W. and WEBB,W.B.
Sleep patterns in young adults: An EEG study
Electroenceph.clin.Neurophysiol. 17:376-381 (1964)

111) WILLIAMS,H.L.,TEPAS,D.J. and MORLOCK,H.C.Jr.
Evoked responses to clicks and electroencephalic stages of sleep in man
Science 138:685-686 (1962)

112) WILKINSON,R.T.
Sleep deprivation
In Biologie of human survival
Ed.A.L.Bacharach,O.G.,Edholm
Academic Press,London (1965)

113) WOLF,G.
Schlafstörungen bei neurologischen Erkrankungen
Landarzt: Zeitschrift für Allgemeinmedizin
13:593-599 (1967)

114) ZYSNO,E.A.
Biologie und Pathologie des Schlafes
Öffentliche Antrittsvorlesung,Tübingen (11.7.67)

Herrn Privatdozent Dr. med. E.Zysno danke ich
für die Überlassung des Themas und für die ständige
Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Arbeit.
Herrn Professor Dr. med. H.E. Bock bin ich für den
Arbeitsplatz an seiner Klinik sehr verpflichtet.
Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. Reichenmiller
für seine sachkundige Unterstützung.

Lebenslauf

Am 6.2.1942 wurde ich, Klaus-Joachim Otto, in Stuttgart als Sohn des Hauptmannes Albrecht Otto und seiner Ehefrau Ruth, geb. Tennigkeit geboren.
Ab 1948 besuchte ich in Stuttgart die Grundschule. 1952 trat ich dort ins Karlsgymnasium ein, wo ich 1961 die Reifeprüfung mit Auszeichnung ablegte. Im selben Jahr begann ich das Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. 1964 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und am 17. Februar 1968 die ärztliche Prüfung in Tübingen.